Aus der tropenmedizinischen Abteilung der Militärärztlichen Akademie Berlin

Leiter: Marinegeneralarzt a. D. Prof. Dr. Ziemann

Über den jetzigen Stand der Gelbfieberfrage

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Hans Possin

Marineassistenzarzt aus Berlin

*

Tag der Promotion: 1. Dezember 1939

Druck: Felgentreff & Co., Berlin-Schöneberg

M 6

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Professor Dr. Kreuz

Referent: Professor Dr. Ziemann

Korreferent: Professor Dr. Schürmann

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Vorwort	4
II.	Begriffsbestimmung	5
III.	Geschichte und Verbreitung	5
IV.	Übertragung und Epidemiologie	7
V.	Aetiologie und Züchtung des Virus	14
VI.	Gelbfieberschutzprobe	25
VII.	Pathologische Anatomie	30
VIII.	Diagnose	36
IX.	Klinik	37
X.	Prognose	40
XI.	Therapie	42
XII.	Prophylaxe	43
XIII.	Immunität und Schutzimpfung	47
XIV.	Zusammenfassung	59
XV.	Schrifttum	62
XVI.	Lebenslauf	86

I. Vorwort

Für die freundliche Überlassung des Themas „Über den jetzigen Stand der Gelbfieberfrage“ und für die Unterstützung bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit möchte ich Herrn Marinegeneralarzt a. D. Prof. Dr. Ziemann meinen ergebensten Dank aussprechen. Weiterhin danke ich vor allem Herrn Prof. Dr. Findlay vom Wellcome-Bureau in London, Herrn Prof. Dr. Haagen vom Institut Robert Koch in Berlin, Herrn Marinegeneraloberarzt a. D. Professor Dr. Hoffmann vom Finlay-Institut in Habana, Herrn Prof. Dr. Nauck vom Tropen-Institut in Hamburg, Herrn Flottenarzt Prof. Dr. Ruge, Kiel, Herrn Prof. Dr. Stefanopoulo vom Institut Pasteur in Paris und Herrn Professor Dr. Theiler von der Rockefeller-Stiftung in New York für ihre freundliche Hilfe und die Überlassung von Literatur. Herrn Marinegeneralarzt a. D. Professor Dr. Mühlens, Direktor des Tropen-Instituts in Hamburg, bin ich für die Genehmigung, die Bücherei des Instituts benutzen zu dürfen, zu besonderem Dank verpflichtet.

II. Begriffsbestimmung

Das Gelbfieber ist eine in bestimmten tropischen und subtropischen Ländern endemisch bzw. epidemisch herrschende Infektionskrankheit, die durch bestimmte Mücken übertragen wird. Die Krankheit wird durch ein filtrierbares Virus verursacht und verläuft in den akuten Fällen unter Erbrechen und Fieber mit erheblichen degenerativen Veränderungen speziell der Leber und Niere (Gelbsucht, Albuminurie und Blutungen).

III. Geschichte und Verbreitung

Die Frage des Ursprungsherdes des Gelbfiebers ist bis heute noch ungeklärt. Die einen behaupten, daß das Gelbfieber zuerst in Afrika aufgetreten sei und später durch den Sklavenhandel nach Amerika eingeschleppt worden sei. Die anderen führen dagegen an, daß schon zur Zeit der Entdeckung Amerikas durch die Spanier in Mittel- und Südamerika Gelbfieber geherrscht habe, und daß es möglicherweise durch die Spanier von der neuen in die alte Welt verschleppt worden sei. Eine dritte Anschauung ging dahin, daß das afrikanische und das amerikanische Gelbfieber zwei verschiedene Krankheiten seien, die wahrscheinlich auch durch verschiedene Erreger hervorgerufen würden. Diese letzte Ansicht ist inzwischen durch die histologischen Untersuchungen von Prof. H o f f m a n n und die Versuche — vor allem der Rockefeller - Stiftung — mit amerikanischem und afrikanischem Gelbfiebervirus hinfällig geworden. Im ganzen scheint aber die Ansicht zu überwiegen, wonach das Gelbfieber von Afrika nach Amerika eingeschleppt ist.

Bis zu Anfang dieses Jahrhunderts war ganz Westafrika, ganz Mittelamerika mit Westindien und die Mitte und der Norden Südamerikas durch Gelbfieber verseucht. Während der heißen Monate breitete sich das Gelbfieber dann weiter

epidemieartig aus. Es wurden u. a. die Vereinigten Staaten von Nordamerika, zeitweise auch Spanien, Portugal, Italien, ja sogar Frankreich davon betroffen.

Das Gelbfieber trat in dieser Zeit besonders in den größeren Hafenstädten auf (Rio de Janeiro, Habana, Vera Cruz u. a.).

Durch die Entdeckung, daß eine Mücke, die Aedes aegypti oder Stegomyia fasciata, der Überträger der Seuche sei (Carlos Findlay), konnte ein Versuch zur Ausrottung der Seuche unternommen werden. Tatsächlich gelang es, Mittelamerika mit Westindien, Nordamerika und Europa, sowie alle gefährdeten Hafenstädte binnen kurzer Zeit scheinbar fast völlig gelbfieberfrei zu machen. Jedoch die Hoffnung, das Gelbfieber allein durch die Bekämpfung der Aedes aegypti völlig auszurotten, erwies sich als falsch (siehe später Dschungelgelbfieber). Man hatte zwar die epidemische Verbreitung so gut wie verhindert, aber man hatte dabei nicht die endemischen Herde beseitigen können.

Heute herrscht das Gelbfieber, im Gegensatz zu früheren schweren Epidemien, in einem Teil Afrikas und Südamerikas noch endemisch. Der asiatische Kontinent ist bisher ganz freigeblieben.

Das Gelbfiebergebiet in Afrika wird im Osten scheinbar vom Tanganyikasee und von den Quellflüssen des Nils (Linie: Tanganyikasee, Ugandagrenze, unterer Nil, Darfour), und im Norden von der Sahara (Linie: St. Louis am Senegal bis Darfour im englisch-ägyptischen Sudan) begrenzt; im Süden geht die Grenze durch Nordangola und durch den südlichen Teil von Belgisch-Kongo (Linie: Kongomündung bis Albertville am Tanganyikasee). Die westliche Grenze ist der Atlantische Ozean.

Untersuchungen in Südamerika (Soper) haben gezeigt, daß das Gelbfieber in gewissen Gebieten von Brasilien, Bolivien, Peru, Ecuador, Columbien, Paraguay und Venezuela endemisch als sogenannte stumme Infektion weiter fortbesteht.

IV. Übertragung und Epidemiologie

Unter normalen Bedingungen erfolgt, wie wir schon früher sahen, die Übertragung des gewöhnlichen Gelbfiebers durch eine in den wärmeren Zonen heimische Mückenart, die Aedes aegypti (Stegomyia fasciata). Daraus ergibt sich eine weitgehende Gebundenheit dieser Krankheit an geographisch begrenzte Gebiete des Tropengürtels. Ihre Ausbreitung fällt jedoch nicht mit derjenigen des Überträgers zusammen, sie beschränkt sich vielmehr auf die in Kap. III bezeichneten Gebiete.

Findlay hat 1881 als erster nachdrücklich auf die Aedes aegypti als Überträger des Gelbfiebers hingewiesen und diese Tatsache epidemiologisch zu beweisen gesucht.

Die Mücke bevorzugt vor allem die niedrigen Küstengebiete längs des Meeres und die Flußtäler. Die Aedes aegypti ist eine ausgesprochene Hausmücke. Die zu den Culiciden gehörende Mücke ist relativ klein, dunkelgraubraun, mit charakteristischen weißen Ringen an den Beinen und einer weißen Zeichnung in Form einer Lyra auf dem Rücken.

Nur die Weibchen saugen Blut und können kurz vor der Eiablage zu jeder Tageszeit stechen. Später bevorzugen sie die Nachtstunden. Ebenso wie Culex legen die Aedes-Weibchen ihre Eier, die sich in 2—3 Wochen zu reifen Mücken entwickeln, in kleinste Wasseransammlungen und besonders in die Nähe der Häuser ab. Aedes gedeiht am besten bei 26—32° und hoher Luftfeuchtigkeit, also in rein tropischem Klima. Unter 22° darf die Temperatur zur Entwicklung der Brut nicht sinken. Besonders wichtig für die Ausbreitung des Gelbfiebers ist die Tatsache, daß die Mücke vor jeder Eiablage Blut saugen muß und dadurch um so mehr Gelegenheit hat, die Krankheit zu übertragen. Versuche von Woke 1937 haben ergeben, daß die Aedes aegypti vor Eiablage nicht alle Blutstoffe zusammen benötigt, sondern daß schon

ein einziger der hauptsächlichsten Blutbestandteile: Erythrozyten, Plasma, Serum oder Haemoglobin genügt.

Die Mücke ist nicht sofort nach dem Stich eines Gelbfieberkranken, den sie, um das Virus aufzunehmen, an einem der ersten drei Krankheitstage stechen muß, ansteckungsfähig, sondern erst nach etwa 12, unter Umständen schon nach 9 Tagen; man nennt das „äußere Inkubation". Aber auch während dieser Zeit ist das Virus in der Mücke vorhanden und kann durch Verimpfung zerriebener Mückenleiber auf Affen übertragen werden. Die Außentemperatur ist für die Entwicklung des Virus in der Mücke von großer Bedeutung. Bei 22° C. werden die Mücken erst nach drei bis vier Wochen infektiös, bei 20° und darunter bleiben sie sogar nichtinfektiös, werden es aber nachträglich wieder bei höherer Außentemperatur. In den infizierten Mücken ist das Virus — wie Experimente gezeigt haben — nicht nur in den Speicheldrüsen, sondern auch in fast allen Körperteilen und auch im Kot in Mengen enthalten. Mit diesem Virus kann man einen Affen infizieren. Die Mücken scheinen dauernd infektionsfähig zu sein, da eine Übertragung noch nach über 100 Tagen möglich war. Eine erbliche Übertragung des Virus auf die folgende Mückengeneration findet offenbar nicht statt. Denn weder die Eier, noch die aus Eiern von infizierten Mücken hervorgegangenen Mücken erwiesen sich als infektiös.

Die direkte Übertragung ist erst bekannt geworden, seitdem man experimentell mit Affen arbeitet. Da die Affenorgane noch lange Zeit virulent bleiben, kommen sie als Überträger bei Laboratoriumsversuchen in Frage. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist bisher noch nicht beobachtet worden.

Nach Entdeckung des Dschungelfiebers, das in Gegenden vorkommt, in denen niemals Aedes aegypti gefunden wurde, wurden mehrfach Versuche mit anderen Mücken angestellt.

Als mögliche Überträger kommen in Frage: Aedes africanus, Aedes albopictus, Aedes luteocephalus, Aedes simpsoni, Aedes vitatus, Aedes stokesi, Aedes scapularis, Aedes fluviatilis, Aedes apicoannulatus, Aedes argenteus; Psoropora ferox, Haemagogus, Amblyoma cajanneuse, Eretmapodites chrysogaster, Taeniorrhynchus africanus (J. H. Bauer 1928, C. B. Philipp 1929/30). Culex thalassius, in einigen Gegenden Westafrikas häufig, kann Gelbfieber durch Stich übertragen, jedoch ist die Inkubationszeit in der Mücke wesentlich länger als bei Aedes aegypti, nämlich 27 bis 49 Tage. Ebenso ist es möglich, daß in Gelbfiebergebieten ohne Aedes aegypti Haemagogus equinus das Gelbfieber von Affe zu Affe weiter überträgt.

Roubaud, Colas-Belcour und Stefanopoulo stellten durch Versuche fest, daß auch die Aedes geniculatus, die in Frankreich heimisch ist, Gelbfieber übertragen kann.

Bei einem anderen Versuch saugten eine Reihe von Mücken an mit Gelbfieber infizierten Affen im Infektionsbeginn. Nach einem der Inkubationszeit von Aedes aegypti entsprechenden Zeitraum wurden die Mücken zerrieben und die Emulsionen Rhesusaffen injiziert. Es wurde auf diese Weise festgestellt, daß die folgenden Mückenarten dann noch das Gelbfiebervirus enthielten: Aedes terrens, Aedes serratus, Psorophora cingulata, Psorophora ferox, Mansonia fasciolata, Mansonia chrysonata und Mansonia albicosta (N. C. Davis und R. C. Shannon 1931).

Die Möglichkeit der Übertragung des Gelbfiebers durch die oben erwähnten Mücken ist von Whiteman und Shannon durch neuere Versuche bestätigt worden.

Das Gelbfieber ist, der früher erwähnten Verbreitung des Überträgers entsprechend, eine auf tropische und subtropische Gebiete beschränkte Krankheit. Es herrscht nicht

in allen Gebieten, in denen die übertragenden Mücken vorkommen, sondern hält sich nur in bestimmten Gebieten (Westafrika und Mittel-Südamerika) in endemischer Form, um sich unter bestimmten Umständen meist in den heißen Monaten epidemieartig auszubreiten. In den Endemiegebieten werden häufig lange Zeit keine Krankheitsfälle beobachtet, oder die Einwohner erkranken im frühen Kindesalter leicht, an der sogenannten abortiven Form des Gelbfiebers. Eine Epidemie entwickelt sich erst dann, wenn genügend empfängliche Menschen, etwa durch Einwanderung in einem Endemiegebiet vorhanden sind, oder die Krankheit in bisher verschonte, epidemiefähige Gegenden mit nicht immuner Bevölkerung und genügender Mückenverbreitung eingeschleppt wird.

Es sind also — nach Nauck — für das Zustandekommen einer Gelbfieberepidemie folgende Faktoren verantwortlich: das Vorhandensein von Gelbfieberüberträgern, und das Vorhandensein von nicht immunen Personen.

Dort, wo diese Bedingungen erfüllt sind, müssen Epidemien entstehen können. Wenn das Gelbfieber trotzdem in solchen Gebieten nicht auftritt, muß angenommen werden, daß das Virus bisher nicht dort angelangt ist. Sind umgekehrt die Bedingungen nicht erfüllt, breitet sich das Gelbfieber trotz Einschleppung nicht aus.

Als Ausgangsquelle dient neben anderen Infektionsquellen, z. B. Affen, vor allem der Mensch. In Ländern, wo das Gelbfieber zeitweise aufflackert, scheint es also unter den relativ immunen Eingeborenen erhalten zu bleiben.

Bisher war man der Ansicht, daß das Gelbfieber vornehmlich in Orten und Verkehrszentren auftritt, die nahe an der Küste des Meeres und der großen Flüsse liegen (Key-center-Theorie). Bei Neueinschleppungen konnte man auch in den meisten Fällen nachweisen, daß das Gelbfieber durch Schiffe und ihre Besatzungen verbreitet wurde. Es wurden in vielen Fällen mit den Schiffen nicht nur kranke Menschen, sondern auch Aedes aegypti in gelbfieberfreie Gebiete gebracht.

Allerdings wurde das Gelbfieber endemisch nur in den Gegenden, wo sich die dazu notwendigen Bedingungen vorfanden.

Im Jahre 1916 stellte Surgeon General Gorgas in Columbien, in Gegenden, in denen keine Aedes aegypti vorkam, eine neue Gelbfieberepidemie fest. Es war ein Gebiet, in dem keine Infektion von der Küste her möglich war. Ähnliche Feststellungen traf man später auch in Bolivien und im Inneren Brasiliens. In Columbien wurden im Tal des Magdalenenstromes 1933 in ländlichen Gegenden, die aedesfrei waren, gelbfieberpositive Fälle aufgedeckt, während in den am Fluß liegenden Städten, wo Aedes vorkam, keinerlei Nachweis für eine derzeitige oder frühere Gelbfiebererkrankung erbracht werden konnte. So ließen sich auch in Brasilien und Bolivien (1932) eine Anzahl miteinander gar nicht im Zusammenhang stehender Gelbfieberherde aufdecken, ohne daß auch hier Aedes aegypti nachweisbar war. Stets handelte es sich hier um ländliche, mit Wald bedeckte Gebiete; stets war die Zahl der Immunen in den naheliegenden Städten wesentlich geringer. Es handelt sich hier um räumlich sehr große Gebiete, in denen bisher nichts von Gelbfieber bekannt war. Die Bevölkerungsdichte ist in diesen Gegenden sehr gering: meist wohnen hier Indianerstämme, die vom Verkehr ziemlich abgeschlossen sind.

Man bezeichnete diese besondere Form des Gelbfiebers als „Dschungelfieber" (Soper). Darunter wird heute eine Gelbfieberform verstanden, die in ländlichen Wald- und Flußgebieten auftritt, wo Aedes aegypti nicht vorkommt.

Es wurde festgestellt, daß vornehmlich erwachsene Arbeiter Dschungelfieber hatten, die im Walde oder auf waldnahen Feldern gearbeitet hatten. Es wurden wesentlich mehr Männer als Frauen befallen, Kinder selten. Die erkrankten Frauen standen etwa zwischen 15 und 19 Jahren, einer Zeit, in der sie, noch unverheiratet, meist Feldarbeit verrichteten.

Bei den erkrankten Kindern ließ sich nachweisen, daß sie in den Wald oder auf das Feld mitgenommen waren.

Das Dschungelfieber ist demnach eine Waldkrankheit, während das bisher bekannte Gelbfieber eine Hauskrankheit ist.

Für das Dschungelgelbfieber kann einmal ein Tierreservoir vorhanden sein. Andererseits kann man auch annehmen, daß vielleicht bestimmte Insekten langdauernde Träger des Virus sind.

Es kann nach den neuesten Feststellungen mit großer Sicherheit angenommen werden, daß sich das Virus des Dschungelgelbfiebers in natürlicher Infektion bei Affen verbreitet. Dieses konnte bei dem Gelbfieberausbruch in Minas Geraes Anfang 1938 bestätigt werden, da zu dieser Zeit viele Affen starben oder positiven Test zeigten. Ob außer Affen noch andere höhere Tiere als Träger in Betracht kommen, ist bisher nicht bekannt. Versuche haben gezeigt, daß das Dschungelgelbfieber sich einmal durch die Aedes aegypti übertragen läßt, daß es aber ebenso wie auch das typische Gelbfieber von verschiedenen anderen Mückenarten, die ich vorhin schon erwähnte, verbreitet werden kann.

Es besteht die große Gefahr, daß das Gelbfieber in die Städte von Dschungelgelbfiebergebieten her eingeschleppt wird, und daß sich daher die Epidemien in den Städten, wo ja Aedes aegypti vorhanden ist, neu entwickeln können.

Ebenso überraschende Befunde wie in Südamerika konnten auch in Afrika gewonnen werden. Wegen der Größe des Gebietes und der geringen Zahl des Gesundheitspersonals sind die Beobachtungen aber noch nicht so umfassend und gesichert wie in Südamerika. In Afrika ist das wichtigste Ergebnis die Feststellung der weiten endemischen Verbreitung im Inneren des Erdteils. Das Gelbfieber ist schon bis weit nach Zentralafrika vorgedrungen. Es scheint, daß es auch die Neigung hat, sich weiter nach Osten auszudehnen. Wichtig ist vor allem die Frage, ob die östliche Grenze schon länger besteht, oder ob das Gelbfieber im Vorrücken ist

und damit das bislang gelbfieberfreie Ostafrika und darüber hinaus Asien bedroht. Diese Gefahr ist deshalb so zu fürchten, weil das Gelbfieber in Gegenden eindringen würde, die ihm ein Einnisten leicht machen würden, da die Bevölkerung nicht immun ist, und dort Aedes aegypti vorkommt. Die Ausbreitung nach Osten scheint aber bisher an den Randgebirgen der ostafrikanischen Seenkette eine Barriere gefunden zu haben.

Über die näheren Seuchenverhältnisse im Inneren Afrikas weiß man noch nichts Genaueres. Bisher war von dort über endemisches oder epidemisches Gelbfiebervorkommen nichts bekannt. Es ist eigentümlich, daß unter den Eingeborenen wohl Antikörper nachgewiesen werden konnten, aber keine typischen Erkrankungen. Die frühere Ansicht, daß der Schwarze im Gegensatz zum Weißen gegen Gelbfieber natürlich immun ist, besteht nicht zu Recht, wenn auch die Sterblichkeit der Schwarzen erheblich niedriger als bei Weißen ist. Eine gewisse Rassenresistenz dürfte immerhin bei den Schwarzen vorhanden sein. Es scheint, daß auch hier Kinder vornehmlich erkranken. Es ist durchaus möglich, daß auch hier dem Dschungelgelbfieber ähnliche Formen auftreten. Wieweit Affen oder andere Mücken als Aedes eine Rolle spielen, ist zur Zeit noch ungeklärt.

Eigentümlicherweise scheinen die afrikanischen Affen gegen eine Gelbfieberinfektion resistenter als die südamerikanischen zu sein.

Soweit bisher bekannt ist, scheint im ganzen Gebiet Aedes aegypti vorzukommen. Es harren hier jedoch noch viele Fragen der endgültigen Lösung.

Wir haben also demnach zwei Formen von Gelbfieber: die eine, die typische Gelbfieberform, durch Aedes aegypti übertragen, findet sich besonders an der Ostküste Südamerikas und in Afrika; die andere Form, das Dschungelgelbfieber, ohne Aedes aegypti, findet sich besonders im Inneren Südamerikas. Der Überträger ist noch nicht genau bekannt.

V. Aetiologie und Züchtung des Virus

Schon um 1900 hatten die Amerikaner Reed, Lazaer, Carroll, Guiteras und Agramonte durch Versuche erwiesen, daß der Erreger des Gelbfiebers voraussichtlich ein filtrierbares Virus sei, welches durch die oben erwähnte Stegomyia übertragen wird.

Daneben liefen andere Versuche, den Erreger zu finden. So glaubte Sanarelli zu Unrecht, einen bestimmten Bazillus als Ursache gefunden zu haben. Dann kam die Mitteilung von Noguchi 1919, wonach in der Leptospira icteroides der Erreger zu erblicken sei. Diese Ansicht bestand 10 Jahre, bis sich durch die Untersuchungen von Schüffner und Borges Vieira ihre Unhaltbarkeit erwies. Noguchi selbst fand bei diesen Untersuchungen den Tod. Er hatte in Wirklichkeit seinerzeit nicht den Erreger des Gelbfiebers vor sich, sondern den der Weil'schen Krankheit, die klinisch manches Gemeinsame mit dem Gelbfieber aufweist.

Noch 1928 glaubte Kuczinski, daß der Erreger ein Bazillus wäre. Aber auch seine These, im Bacillus hepatodystrophicans den wahren Erreger des Gelbfiebers entdeckt zu haben, verfiel schon nach kurzer Zeit nach eingehenden Untersuchungen der Ablehnung (Manteufel).

30 Jahre vergingen, bis die 1900 gemachte Entdeckung von Reed, Lazaer, Carroll, Guiteras und Agramonte (vgl. oben) voll bestätigt und anerkannt wurde. Es handelt sich vor allem um die Arbeiten von Stokes, Bauer und Hudson, die den Gelbfiebererreger sowohl durch Berkefeld-Filter V und N als auch durch den Seitz-Asbest-Filter zu filtrieren vermochten. Diese Untersuchungen wurden später von Bauer und Mahaffy noch dahin ergänzt, daß eine Filtration des Virus auch durch Filter

von noch feinerer Porengröße wie alle Berkefeld-Kerzen und durch Chamberland-L.-2-Kerzen gelang.

Das Gelbfiebervirus gehört zwar nicht zu den kleinsten Virusarten, es ist aber mit seiner Größenordnung von etwa 50 $\mu\mu$ noch zu klein, um mit unseren Mikroskopen sichtbar gemacht zu werden. Neuere Versuche (Bauer) ergaben für das Gelbfiebervirus eine Größe von etwa 25 $\mu\mu$.

Das im Blut des frisch Erkrankten oder in der infizierten Mücke vorhandene Virus kann sogar infolge seiner Kleinheit durch die Haut des Menschen eindringen und damit zu Laboratoriumsinfektionen führen.

Eine Vermehrung des Gelbfiebervirus scheint nach den Untersuchungen von Davis, Frobisher und Lloyd in den Mücken nicht stattzufinden. Neuere Untersuchungen von Whiteman haben ergeben, daß die Virusmenge bei Infektion der Aedes für einige Tage abfällt. Sie erreicht ein Minimum während der ersten Woche, um dann sehr schnell und sehr hoch anzusteigen.

Im Jahre 1928 gelang es Stokes, Bauer und Hudson, das Gelbfiebervirus zum erstenmal von Menschen auf Affen zu übertragen (Macacus rhesus), und das Virus dann fortlaufend durch Einspritzen des Blutes der infizierten Tiere von Affe zu Affe weiter zu züchten. Hier genügt nach Hindle schon 0,0001 g Leber eines kranken Affen, um die Krankheit auf einen anderen zu übertragen. Die Affen können ebenso wie die Menschen durch Stiche von den virustragenden Aedes aegypti infiziert werden und erkranken unter ähnlichen klinischen und pathologischen Erscheinungen wie die Menschen.

Ein wichtiges Ergebnis war, daß es mit dieser neuen Methode gelang, durch kreuzweise Immunisierungsversuche festzustellen, daß amerikanisches und afrikanisches Gelbfieber identisch sind, also den gleichen Erreger haben.

Von noch größerer Bedeutung war die Entdeckung von Theiler. Es gelang ihm,

auf Affen adaptiertes Virus auf Mäusehirn zu übertragen und von Maus zu Maus fortlaufend weiter zu züchten. Die Mäuse erkrankten nach der Injektion an einer akut verlaufenden Encephalitis mit Lähmungen der Gliedmaßen als Hauptsymptom.

Demnach ist das Virus für Mäuse außerordentlich neurotrop, also deletär auf das Zentralnervensystem wirkend. Eine Mäuseviscerotropie (also Beeinflussung der inneren Organe) konnte für Mäuse bei diesem Versuch nicht nachgewiesen werden. Bei den Mäusepassagen verliert das Virus allmählich seine Affenpathogenität und wird zu einem Virus fixe der Maus.

Auch Meerschweinchen können intracerebral mit dem Mäusevirus infiziert werden, wie Theiler zeigte. Die Mortalität beträgt praktisch 100 %. Die pathologischen Gehirnveränderungen beim Meerschweinchen sind ähnlich denen bei der Maus.

Mit einem direkt vom Affen stammenden Gelbfiebervirus ließ sich beim Meerschweinchen keine ausgesprochene Infektion erzeugen, obwohl es zur Bildung neutralisierender Antikörper kam.

Außer diesen Tierarten sind auch Pferde, Schweine (Pettit, Stefanopoulo, Mollaret und Desnos), Frösche, Hamster, Frettchen, Füchse, Gazellen (Stefanopoulo und Najano), Opossum (Whiteman 1937) und verschiedene Affenarten in gewissem Sinne für Gelbfiebervirus empfänglich.

Findlay und Clarke haben gefunden, daß auch der europäische Igel äußerst empfänglich sowohl für den viscerotropen als auch für den neurotropen Gelbfieberstamm sind.

Beim viscerotropen Stamm tritt der Tod um den 4. bis 7. Tag herum ein, und die histologischen Veränderungen sind ähnlich denen beim Menschen und beim Affen. Virus ist beim Tod im Blut, in der Leber und Niere enthalten. Nach

7 Igelpassagen ist das Leberfiltrat noch virulent für Rhesusaffen. Filtrate von Igellebern — in Mäuse intracerebral geimpft —, rufen eine Encephalitis hervor. Die Möglichkeit, daß diese Igel ein Virusreservoir bilden könnten, liegt demnach auf der Hand.

Beim neurotropen Gelbfieberstamm, intracerebral, subcutan oder intraperitoneal geimpft, treten die Symptome zwischen dem 6. bis 11. Tage auf. Beim Tod ist das Virus im Gehirn, in der Leber, in der Milz und in der Nebenniere vorhanden, aber nur selten im Blut. Das von den Organen des Igels erhaltene Virus ruft bei Mäusen eine tödliche Encephalitis hervor und verhält sich bei diesen Tieren und gegenüber Affen wie ein Virus fixe eines neurotropen Gelbfieberstammes. Die im Zentralnervensystem gefundenen krankhaften Veränderungen sind gering. Es zeigen sich vielmehr Veränderungen in der Leber und im Magen.

Die Versuche in dieser Hinsicht können noch nicht als abgeschlossen betrachtet werden.

Durch die Tierversuche haben sich allmählich zwei Gruppen von in ihrer Organspezifität äußerlich verschiedenen Virusstämmen entwickelt. Der eine Stamm ist vorwiegend viscerotrop, der andere neurotrop. Bei dem ersten herrschen die Organveränderungen, beim letzteren die cerebralen Veränderungen vor.

Das Gelbfiebervirus muß wie viele andere Virusarten auch auf einem lebenden Nährboden gezüchtet werden. Nachdem es gelungen war, andere Virusarten weiterzuzüchten, wurde diese Methode auch beim Gelbfiebervirus versucht.

Im Jahre 1932 gelang es Haagen und Theiler, einen neurotropen, seit langem auf Mäusegehirn adaptierten Gelbfiebervirusstamm ununterbrochen in vitro zu

züchten. Bezüglich seiner Anforderungen an ein geeignetes Nährmedium verhält sich das Gelbfiebervirus ähnlich wie die meisten anderen Virusarten. Seine Züchtung ist sowohl in echten Eintropfengewebekulturen wie auch in Flaschenkulturen in einem flüssigen Medium möglich. Das Virus vermag in vitro nur in Gegenwart lebender Zellen zu leben und sich zu vermehren. Fehlen die lebenden Zellen im Nährmedium, oder werden sie durch abgetötete Zellen ersetzt, stirbt das Gelbfiebervirus schnell ab und ist bereits nach kurzer Zeit nicht mehr nachweisbar.

Haagen empfiehlt nach seinen bisherigen Erfahrungen ein Nährmedium, das aus Tyrodelösung mit Zusatz von 10 % igem normalen Affenserum und aus kleinen Mengen zerkleinerten frischen Hühnerembryonalgewebes besteht und einen pH von 7,6 hat. In diesem Medium behält das Gelbfiebervirus sowohl seine Virulenz wie auch seine übrigen biologischen Eigenschaften dauernd bei.

Jardin gelang mit einem Stamm des Tropen-Institutes Antwerpen aus Dakar die Kultur des Gelbfiebervirus auf befruchteten Hühnereiern. Bei Rückverimpfung in verschiedenen Verdünnungen von Embryonalgewebe auf Mäuse ließ sich eine tatsächlich erfolgte Vermehrung des Virus nachweisen. Ebenso gelang die Fortführung des Virus in Eipassagen, wobei eine Änderung der Viruseigenschaften nicht beobachtet wurde. Ähnliche Versuche gelangen Elmendorf und H. H. Smith im sich entwickelnden Hühnerembryo.

Auch das durch Berkefeld-N-Kerzen filtrierte Virus eignet sich als Ausgangsmaterial für Kulturen. Nach Trocknen im gefrorenen Zustand ließ sich das von Haagen gezüchtete neurotrope Virus in Glasröhrchen eingeschmolzen mindestens ein halbes Jahr lang ohne Virulenzverlust aufheben.

Die Versuche von Haagen und Theiler haben inzwischen ihre volle Bestätigung gefunden. Über gelungene

Versuche haben Lloyd, Theiler und Ricci berichtet. Sie benutzten an Stelle des neurotropen Virus ein pantropes Gelbfiebervirus, das sowohl viscerotrope als auch neurotrope Eigenschaften in sich vereinigt. Es wird auch als natürliches Virus bezeichnet, wie es also normalerweise gefunden wird, und das noch nicht durch zahlreiche Mäusehirnpassagen schon zu einem Virus fixe mit Hervortreten nur bestimmter Eigenschaften geworden ist. Dieses Virus hat allerdings weniger starke neurotrope Qualitäten als das Mäusehirnvirus. Es gelang, das pantrope Virus ununterbrochen über mehr als 150 Passagen in vitro ohne Unterbrechung durch Tierpassagen zu züchten. Das Medium bestand aus Serum-Tyrodelösung und zerkleinertem embryonalen Mäusegewebe, Hühnerembryo oder reifen Mäusehoden. Der gezüchtete Stamm des pantropen Gelbfiebervirus zeigte übereinstimmend eine fortschreitende Einbuße der Fähigkeit, bei Rhesusaffen typisches Gelbfieber zu erzeugen. Es kam also während der Züchtung zu einer teilweisen Abschwächung des Virus, die sich vielleicht aus der größeren Labilität der viscerotropen Komponente des pantropen Virus erklären läßt.

Durch anschließende fortlaufende Affenpassagen konnte das abgeschwächte Kulturvirus jedoch soweit wieder regeneriert werden, daß es dann auch wieder beim Affen zu Gelbfieber führte. Die neurotrope Komponente dieses Virus blieb jedoch während der Züchtung vollständig erhalten, und es schien weder eine Virulenzzunahme noch eine Virulenzabnahme eingetreten zu sein. Dies erscheint wichtig, weil es für die Impfung von Wert ist, die an sich schwache neurotrope Eigenschaft des pantropen Virus während der Züchtung niedrig erhalten zu

können, da eine Steigerung derselben etwaige Gefahren für das Zentralnervensystem der Geimpften mit sich bringen könnte. Versuche an Affen ergaben keinen Todesfall an Encephalitis. In Parallelversuchen züchteten Lloyd, Theiler und Ricci in einem Medium von Serum-Tyrodelösung und Hühnerembryonalgewebe auch das neurotrope Gelbfiebervirus.

Findlay und Maccallum stellten mit Gelbfiebervirusstämmen Züchtungsversuche auf lebendem Mäusecarzinom an. Sie kamen zu der überraschenden Feststellung, daß der Verlust der Pathogenität des pantropen Stammes im Tumorgewebe sehr stark den Ergebnissen der Züchtung auf embryonalem Gewebe ähnelt. Eine besondere Affinität des Gelbfiebervirus zu den Geschwulstzellen zeigte sich in der Lokalisation des Virus in den Zellen der Mäusetumoren nach subkutaner oder intraperetonealer Einimpfung des Virus. Spezifische, durch das Virus hervorgerufene Änderungen des Tumorgewebes konnten bei mikroskopischer Untersuchung nicht nachgewiesen werden.

Kürzlich stellten Theiler und Smith Versuche über die Pathogenität des Gelbfiebervirus nach verlängerter Züchtung in vitro an. Es zeigte sich, daß eine verlängerte Züchtung des Virus in vitro eine Änderung seiner Pathogenität erfährt, und daß diese Veränderungen mit der Art des für die Züchtung verwendeten Gewebes wechselt. Es wurden 3 verschiedene Gewebearten benutzt. Sie bestanden aus einem ganzen Mäuseembryo, Hühnerembryo nach Entfernung des Zentralnervensystems und aus Testiculargewebe der Maus und vom Meerschweinchen.

1. Die Veränderungen bei Züchtung mit einem ganzen Mäuseembryonalgewebe waren nicht bedeutend. Die viscerotrope Virulenz des Virus schien etwas vermindert: die neurotrope

Virulenz des Virus blieb während der Züchtung in diesem Medium unverändert erhalten.

2. Die Veränderungen in der Pathogenität des in einem Medium, bestehend aus Hühnerembryo — ohne Kopf und Rückenmark —, gezüchteten Virus waren sehr ausgesprochen. Die viscerotrope Virulenz war zu einem großen Teil verlorengegangen. Es erfolgte bei Affen nur eine milde Infektion. Die neurotrope Virulenz war auch stark vermindert. Die intracerebrale Injektion bei Affen ergab eine nur leichte Encephalitis mit einer mäßigen Fieberreaktion. Danach trat Genesung mit solider Immunität ein. Bei einer intracerebralen Impfung bei der Maus war zwar die Sterblichkeit nicht herabgesetzt, aber die Inkubationsperiode war merklich verlängert.

3. Die Veränderungen in der Pathogenität bei der Züchtung in Testiculargewebe entsprachen jenen nach der Züchtung im Hühnerembryonalgewebe, welches nur ganz geringe Mengen Nervengewebe enthielt. Seine viscerotrope Affinität war weitgehend verlorengegangen, und es wurden nur sehr geringe Virusmengen im Blutkreislauf der subkutan geimpften Affen gefunden. Intracerebral geimpft, führte es beim Affen den Tod durch Encephalitis herbei. Die Inkubationszeit bei der mit diesem Virus intracerebral geimpften Maus war auch verlängert, aber etwas kürzer als bei dem auf Mäuseembryonalgewebe ohne das Zentralnervensystem gewachsenen Virus.

Whiteman und Antunes impften zwei Dschungelgelbfieber-Stämme unter Laboratoriumsbedingungen in Passagen auf Affen ohne irgendwelche Schwierigkeiten. Im Vergleich zum städtischen Gelbfieber-Asibistamm fand sich eine längere äußere Inkubation. Oft trat eine Fieberreaktion erst nach dem Verschwinden des Virus aus dem Blut ein. Diese Tatsachen können die so seltene Verschleppung in die Städte erklären.

Auf der Suche nach brauchbaren Geweben für die Züchtung des Gelbfiebervirus in vitro impften Smith und Theiler (1937) Mäuseembryonen mit dem Virus „in utero". Eine Titration zur Feststellung der Virusmenge in den einzelnen Organen der Embryonen zeigte, daß das Virus im Hirn in größter Konzentration vorhanden war. Unmodifizierte Gelbfiebervirusstämme wurden schnell an eine Züchtung in vitro adaptiert, die aus einem Medium aus zerkleinertem Mäuseembryonalhirngewebe und Tyrode-Lösung, letztere 10%iges normales Affenserum enthaltend, bestand. Nach einer fortlaufenden Züchtung in embryonalen Mäusehirngewebekulturen bei 20 bis 25 Unterkulturen, wurden diese Stämme sofort an eine Züchtung in einem ganzen Mäuseembryonalgewebemedium adaptiert. Dies ist ein Beweis dafür, daß eine verlängerte Züchtung des Virus im Mäuseembryonalhirnmedium seine neurotropen Eigenschaften erhöht. Versuche, Affengewebe für eine Züchtung des Gelbfiebervirus in vitro zu benutzen, ergaben gänzlich negative Resultate.

Findlay und Clarke machten 1934 Versuche über die Rückbildung des neurotropen in den viscerotropen Gelbfieberstamm beim Rhesusaffen. Wenn neurotropes Gelbfiebervirus nach 182—212 Passagen im Mäusehirn direkt in die Leber von Rhesusaffen eingeimpft wird, ruft es krankhafte Veränderungen in der Leber hervor, zwar weniger ausgedehnt, aber in gleicher Art wie durch einfaches viscerotropes Gelbfiebervirus. Weitere subkutane Injektionen des Virus, von Leberpassagen erhalten, ruft bei Rhesusaffen typisches Gelbfieber mit Veränderungen der Leber, der Niere, des Magens und des Herzens hervor. Intracerebrale Injektionen bei Affen rufen ähnliche Veränderungen der obengenannten Organe zusammen mit encephalitischen Veränderungen verschiedenen Grades im Zentralnervensystem hervor. Eine vollständige Rückwandlung des neurotropen in ein viscerotropes Virus ist nach etwa 200 Passagen erreicht worden. Das rückgewandelte Virus verhielt sich wie

ein typisch viscerotropes Virus bei Rhesusaffen, Mäusen und Igeln. Solch ein rückgewandeltes Virus büßt wiederum seine volle viscerotrope Pathogenität nach wiederholten intracerebralen Mäusepassagen ein. Es ist erwiesen, daß der einfache viscerotrope Stamm, und das Virus fixe, der neurotrope Stamm, 2 Extreme zeigen, die durch Zwischenstufen und Grade im Zusammenhang stehen, wobei entweder die viscerotrope oder die neurotrope Pathogenität vorherrschen kann. Diese ist bedingt durch die beimpfte Tiergattung, das Gewebe, in welchem sich das Virus vermehrt, und die individuelle Idiosynkrasie.

Beobachtungen über das immunbiologische Verhalten des Virus in vitro zeigen, daß das Gelbfiebervirus eine außerordentlich starke Zellaffinität besitzt, wie schon aus der intrazellulären Vermehrung ausschließlich in lebenden Zellen hervorgeht.

Wurden lebende Zellen und Virus in vitro gleichzeitig zusammengebracht und erst nach einiger Zeit Immunserum zu diesem Gemisch hinzugesetzt, vermochten die Zellen während der anschließenden Bebrütung das Virus so weit vor der neutralisierenden Wirkung der im Serum vorhandenen Immunkörper zu schützen, daß letztere vollkommen unwirksam blieben, und nur das noch extrazellulär frei im Medium vorhandene Virus zu binden vermochten. Während der Bebrütung fand dann in den Zellen trotz der Gegenwart des Immunserums eine lebhafte Virusvermehrung statt. Das Virus wurde allmählich auch von den Zellen in das Medium abgegeben und vermochte das dort vorhandene Immunserum soweit zu neutralisieren, bis keine freien Antikörper mehr vorhanden waren. Dann verhielt sich die Kultur schließlich wie eine normale Kultur in einem normalen Medium.

Wurden dagegen Virus und Immunserum gleichzeitig den Zellen zugesetzt und dann

zusammen bebrütet, so war das Virus nicht mehr in der Lage, in die Zellen einzudringen und sich der neutralisierenden Wirkung der Immunkörper zu entziehen. Das Immunserum band in kurzer Zeit alles Virus so vollständig, daß dieses dann weder im zellulären noch in dem flüssigen Anteil des Mediums mehr nachweisbar war. Eine Züchtung des Gelbfiebervirus in Gegenwart von Immunkörpern war demnach nicht möglich, wenn das Virus zuvor nicht in die Zellen gelangen konnte (Versuch von Haagen).

Nachdem Roubaud, Stefanopoulo, Davis, Lloyd und Frobisher 1932 durch Versuche gezeigt hatten, daß das neurotrope Gewebevirus — wenn auch schlecht — durch den Stich der Aedes aegypti übertragen werden kann, stellten Roubaud, Stefanopoulo und Findlay im Juli 1937 fest, daß das auf Embryonalgewebe in vitro gezüchtete pantrope Virus in keinem Fall übertragen wird. Es scheint also, daß niemals eine solche Übertragung von Mensch zu Mensch oder von Affe zu Affe usw. durch Mückenstich erfolgen kann und wird. Diese Feststellungen sind besonders im Hinblick auf die Impfungen mit Virus allein von überragender Bedeutung.

Prof. Svedberg an der Universität Upsala hat in einer 15jährigen Arbeit der Proteinchemie eine Methode ausgearbeitet, bei welcher die physikalische Eigentümlichkeit des Proteinmoleküls durch ultrazentrifugale Analyse erhalten werden kann. Nach Erhalt des Virus in reiner und konzentrierter Form ist zu hoffen, daß man seine physikalische Natur durch das Studium seines charakteristischen Sedimentes im intensiven Zentrifugalfeld ersehen kann. Diese Methode ist jetzt soweit entwickelt, daß man das zu studierende Material bei arbeitender Zentrifuge photographieren kann. Diese Zentrifuge hat 60 000 Umdrehungen in der Minute. Es ist zu hoffen, daß diese Ergebnisse für das Stu-

dium der Virus als auch der Proteinchemie im allgemeinen sehr wertvoll sein werden.

Einige Fortschritte sind im Jahre 1936 in dem sinnreichen chemischen Verfahren der Trennung des Gelbfiebervirus vom anhaftenden Protein ohne Inaktivierung des Virus gemacht worden (B a u e r).

Das Resultat zeigt, daß das Gelbfiebervirus, obwohl unter allgemeinen Bedingungen äußerst labil, relativ stabil wird, wenn es unter wasserfreier Bedingung gewonnen wird, die man in Äthermischung oder in gesättigter Salzlösung erhält. Das Endprodukt, das bei gewöhnlicher chemischer Untersuchung nur Proteinstränge zeigt, hat nur einen relativ kleinen Teil des aktiven Virus während des Prozesses verloren. In seinem Endstadium ist es ganz gelöst; es kann aber leicht in der hohen Vakuumzentrifugen - Geschwindigkeit konzentriert werden.

Die in letzter Zeit von H a g e m a n n gemachte Entdeckung, durch Fluoreszenzmikroskopie die filtrierbaren Virusarten sichtbar zu machen, läßt die Hoffnung zu, daß es in absehbarer Zeit gelingen wird, auch das Gelbfiebervirus mikroskopisch sichtbar zu machen.

Zusammenfassend muß man feststellen, daß die Gelbfiebervirusforschung noch lange nicht als abgeschlossen betrachtet werden kann. Wichtig ist, daß man durch die Entdeckung von empfänglichen Versuchstieren und durch die Gewebezüchtung in vitro Gelbfiebervirusstämme erhalten hat (neurotrop und pantrop), die für die Impfung von allergrößter Wichtigkeit sind.

VI. Gelbfieberschutzprobe

D u r c h d i e E n t d e c k u n g , d a ß w e i ß e M ä u s e f ü r d a s G e l b f i e b e r v i r u s s e h r e m p f ä n g l i c h s i n d , w a r e i n L a b o r a t o r i u m s t i e r g e f u n d e n w o r d e n , d a s s o w o h l b i l l i g a l s a u c h i n g r o -

ßen Mengen erhältlich die Möglichkeit zur Anstellung von Immunitätsprüfungen auf breitester Grundlage bot. Theiler sah, daß bei einer gleichzeitigen intracerebralen Einspritzung von Virus und Immunserum letzteres die Mäuse vor einer Encephalitis zu schützen vermochte. Diese Angabe wurde von Dinger bestätigt und bildete die Basis für die weitere Entwicklung von genauen Methoden zur Immunitätsprüfung. Anschließend fanden Sawyer und Lloyd, daß nach intraperitonealer Einspritzung großer Mengen von Gehirnvirus im Blut der Mäuse einige Tage lang Virus nachgewiesen werden konnte. Wurde nun gleichzeitig mit der intraperitonealen Viruseinimpfung das Gehirn durch Injektionen kleiner Mengen von Stärke oder Magnesium-Chlorid-Lösung unspezifisch geschädigt, so vermochte sich das im Blut kreisende Virus im Gehirngewebe anzusiedeln und eine tödlich verlaufende Encepalitis zu erzeugen. Bei zusätzlicher intraperitonealer Einspritzung von Immunserum zusammen mit dem Virus erkrankten die Tiere jedoch nicht. Die Immunkörper vermochten vielmehr das Virus zu neutralisieren, bevor es noch in das Gehirn gelangen und dort seine pathogenen Eigenschaften entfalten konnte. Lloyd und Mahaffy fanden, daß sich auch Meerschweinchen zum Schutzversuch eignen. Dieser Versuch benötigt 0.3 ccm Serum und 2 Tiere für jeden Versuch. In ihren Testversuchen hat diese Technik genaue Ergebnisse in 95% aller Fälle durch intracerebrale Impfung der Meerschweinchen ergeben.

Die Spezifität der Schutzprobe scheint heute gesichert zu sein. Bei fast allen — vor allem den Gelbfieber ähnlichen — Erkrankungen war der Test bisher negativ.

Theiler hat nun das Immunitätsbestimmungsverfahren an Mäusen noch weiter ausgearbeitet. Er ging hierbei auf seine ursprüngliche Methode der gleichzeitigen intracerebralen Einspritzung des neurotropen Mäusevirus und des zu prüfenden Serums zurück. Das Verfahren erlaubt jetzt eine genaue quantitative Aus-

wertung des Schutzkörpergehaltes der geprüften Seren. Jedes Tier einer Gruppe von sechs Mäusen erhält hierbei 0,03 ccm einer gleiche Teile Virus und Serum enthaltenden Mischung intracerebral eingeimpft. Als Maß für den vorhandenen Immunitätsgrad gilt jene äußerste wirksame Serumverdünnung, welche durchschnittlich 3 von 6 Mäusen einer Gruppe vor dem Ausbruch der Encephalitis zu schützen vermag. Als vorteilhafteste Virusverdünnung dient eine solche von 1 : 10 000 in zehnfach mit Kochsalzlösung verdünntem normalem Affenserum. Die mit diesem Prüfverfahren erhaltenen Ergebnisse können als sehr genau bezeichnet werden. Seren von Personen, die Gelbfieber durchgemacht haben, zeigen in Übereinstimmung mit der Tatsache, daß nach Überstehen der Krankheit eine lebenslängliche Immunität zurückbleibt, selbst noch nach vielen Jahren einen beträchtlichen Schutzkörpergehalt.

Das Verfahren zur Feststellung, ob ein Serum Immunkörper enthält, gab Anlaß zu umfangreichen Untersuchungen über die Immunitätsverhältnisse unter Bevölkerungsgruppen verschiedener Erdteile. Durch die inzwischen vorgenommenen Prüfungen sind bereits wertvolle Eindrücke über das Vorhandensein bisher unerkannt gebliebener endemischer Gelbfieberherde gewonnen worden. Sie haben gleichfalls zu der etwas entmutigenden Feststellung geführt, daß es wahrscheinlich nicht so leicht sein dürfte, das Gelbfieber in absehbarer Zeit in Afrika und Amerika auszurotten.

Es liegen jetzt Untersuchungen aus der ganzen Welt vor. An der Feststellung der Ergebnisse hat die Rockefeller-Stiftung den wesentlichsten Anteil. Sawyer, Bauer und Whiteman fanden bei ihren Testversuchen in Australien, Ceylon, China, Java, Indien, Vereinigten Malayenstaaten, Philippinen und Syrien nur zwei positive Fälle, und zwar in Indien (in Chingleput bei Madras). Bei ihren Untersuchungen in Italien, Spanien, Portugal, Kanada und den Vereinigten Staaten von Nordamerika stellten sie nur einen positiven Test in Toronto in Kanada fest.

In Westindien wurden bei 365 Untersuchungen in Cuba, Jamaica, Puerto Rico und Trinidad 30 positive Ergebnisse festgestellt. In Mexiko waren 191 Proben bei 1089 Untersuchungen positiv. Bei 1182 Untersuchungen in Zentralamerika, — Salvador, Guatemala, Honduras, Britisch-Honduras, Nicaragua, Costa Rica und Panama — fielen 166 Proben positiv aus.

Allerdings ist in all diesen Gebieten das Gelbfieber entweder nie vorgekommen, wie z. B. in Asien, oder es ist dank seiner Bekämpfung seit mehreren Jahren verschwunden, wie in Mittelamerika.

Untersuchungen von Sooper in Amerika deckten die Verbreitung des bisher unbekannten Dschungelgelbfiebers auf.

Die Immunitätsversuche in Südamerika haben gezeigt, daß das Gelbfieber in weiten Gebieten von Brasilien, Bolivien, Peru, Ecuador, Columbien, Paraguay und Venezuela endemisch fortbesteht. Weite Gegenden davon zeigten das Vorkommen des Dschungelgelbfiebers ohne Aedes aegypti.

Auch in Afrika wurde die Ausdehnung des endemischen Gelbfiebers mit Hilfe des Mäuseschutzversuches von den Amerikanern, den Engländern und den Franzosen festgelegt. Das Gebiet liegt zwischen 16° nördlicher Breite und 6° südlicher Breite und zieht sich von der atlantischen Küste bis zum oberen Lauf des Weißen Nils und dem Tanganyikasee hin.

Beeuwkes und Mahaffy führten umfangreiche Testversuche in Afrika durch. Annähernd 25% aller untersuchten Fälle ergaben einen positiven Test bei 7580 gesammelten Seren in 181 Städten Westafrikas. Es wurde sogar auf dem Jos-Plateau in Nord-Nigeria in über 4000 Fuß Höhe positiver Test gefunden.

Die Mission Stefanopoulo fand mit Hilfe des Schutzversuches in 3 französischen Kolonien folgende Ergebnisse:

Mittlerer Kongo:

bei 277 Schutzuntersuchungen fielen 58 positiv aus.

Gabun:

bei 272 Schutzuntersuchungen fielen 33 positiv aus.

Tschadseegebiet:

bei 129 Schutzuntersuchungen fielen 37 positiv aus.

Insgesamt fielen also von 678 Untersuchungen 128 positiv aus. Der höchste Prozentsatz wurde in Aboudeia im Tschadseegebiet mit 60 % gefunden.

Wichtig für die Gelbfieberforschung war der Nachweis positiver Teste bei Tieren. In Südamerika wurde bei etwa 20 % der wilden Affen in Dschungelgelbfiebergebieten ein positiver Test gefunden (Soper 1936 und Findlay, Maccallum 1937). Ebenso wurde unter 67 untersuchten Affen in West-Afrika (Französisch-Guinea, Belgisch-Kongo und Goldküste) bei 19 Fällen ein positiver Test festgestellt. Im Ganzen sind jetzt bei 92 untersuchten Affen 22 positive Proben gefunden worden, also annähernd 23 %.

Aber auch bei Haustieren, u. a. bei Kühen und Schafen, wurden positive Untersuchungen angestellt (Lemos 1930, Maccallum und Findlay 1937), und sie spielen vielleicht — ebenso wie die wilden Affen, als Virusreservoir eine Rolle als Ursache von Epidemien.

Eigenartige Feststellungen machten Maccallum und Findlay, die auch Tierseren in scheinbar gänzlich von Gelbfieber freien Gebieten untersuchten. So fanden sie z. B. in Indien am Himalaya bei 40 untersuchten Kühen 3 positive Teste. Ähnliche Ergebnisse wurden in Kenya gewonnen (bei Schafen und Kühen). Eine Erklärung für diese Tatsache ist noch nicht gefunden worden. Vielleicht könnte die Theilersche Probe bei Tieren doch nicht ganz spezifisch sein.

So hat also scheinbar die Mäuseschutzprobe zusammen mit der histologischen Gelbfieberuntersuchung, auf die ich noch zu sprechen komme, die wahre Verbreitung des Gelb-

fiebers aufgedeckt. Sie haben nicht nur in den bekannten Gelbfiebergebieten die bisherigen Erkenntnisse voll bestätigt, sondern auch das Vorhandensein der „stummen Gelbfiebergebiete", in denen bisher kein Gelbfieberfall bekannt war, in denen aber die Theilersche Probe positiv ausfiel, ergeben. Deshalb ist der Schutztest eine nicht zu unterschätzende Hilfe der modernen Gelbfieberforschung.

VII. Pathologische Anatomie

Die anatomische und histologische Gelbfieberdiagnose ist die Methode zur Erkennung von Gelbfieberfällen nach dem Tode. Sie wird auch zur Feststellung der endemischen Verbreitung des Gelbfiebers mit Erfolg verwandt.

Anatomisch: An der Gelbfieberleiche ist fast regelmäßig eine ausgesprochene allgemeine Gelbsucht zu beobachten: meist ist sie zitronengelb, selten dunkelschmutziggelb. Oft finden sich ausgedehnte Totenflecken von dunkelvioletter oder purpurrötlicher Farbe über den ganzen Körper verbreitet. Häufig sieht man kleine Blutungen in der Haut, besonders an den Beinen, an den Mundwinkeln und in den Nasenlöchern, oft auch am After. Beim Einschneiden fällt eine starke Gelbfärbung des Fettgewebes, der serösen Häute und Flüssigkeiten sowie der Körpereingeweide auf.

Das Gehirn und die Hirnhäute sind blutreich und zeigen oft starke Stauungserscheinungen, mitunter auch kleine Blutungen, letztere auch im unteren Teil des Wirbelkanals.

Auf den beiden Blättern des Herzbeutels finden sich kleine Blutungen. Das Herz ist meist schlaff und weich, dabei ist besonders die rechte Herzkammer erweitert. Der Herzmuskel zeigt graurötliche bis gelbrötliche Färbung mit unregelmäßigen Flecken; er ist trübe und brüchig.

An den Lungen sind oft kleine oberflächliche Blutpunkte wahrnehmbar als Zeichen für Stauungserscheinungen mit

Vermehrung des Blut- und Saftgehaltes. Mitunter erkennt man auch kleine Blutungen im Gewebe in Gestalt von knotenförmigen dunkelroten Herden.

Im Munde findet sich mehr oder weniger viel geronnenes Blut; in der Schleimhaut der Speiseröhre fehlen dagegen kleine Blutungen meist.

Bei der Eröffnung der Bauchhöhle sieht man durch die gespannten Wandungen des Magens und Darmes oft Blutungen und schwärzlichen Inhalt hindurchschimmern. Auf dem Bauchfellüberzug heben sich größere und kleinere Blutaustritte ab, die mitunter den vollgefüllten Gefäßen unmittelbar aufsitzen.

Der Magen ist meist etwas erweitert und enthält fast stets schwarze Massen von verändertem Blut. Mitunter ist das Blut im Mageninhalt in Form kleiner schwebender schwarzer Flocken vorhanden. Im Magen findet sich meist auch dann Blut, wenn vorher kein Erbrechen erfolgt. Der Mageninhalt ist stets sauer. Bei leerem Magen fällt ein blutiger Belag auf der Magenwand auf oder oberflächliche Blutungen und schwarzrötliche Verfärbung der Schleimhaut. Diese zeigt immer eine starke Gefäßerweiterung, ist meist erweicht und mit Blutfarbstoff durchtränkt.

Im Duodenum findet sich ähnlich wie im Magen Blut, dagegen im Jejunum nicht mehr. Im Ileum werden des öfteren Blutungen kurz vor der Klappe gefunden. Der Darminhalt selbst ist gallig gefärbt. Oft sieht man Massen von schwarzem verdautem Blut von pechartigem Aussehen. Mitunter fällt eine starke Schwellung der Solitärfollikel und der Peyer'schen Haufen auf, evtl. auch der Lymphknoten. Der Dickdarm ist am wenigsten beteiligt.

Die Leber weist bei meist normaler Größe eine weiche Beschaffenheit auf. Die Oberfläche ist glatt und glänzend, meist eintönig graugelb. Die Schnittfläche ist glatt, trocken und sehr blutarm; das Gewebe ist brüchig, der Fettgehalt sehr reichlich. Die Läppchenzeichnung ist sehr deutlich, mit

rosenroter Mitte und gelben Randabschnitten. Blut quillt nur aus den größeren Gefäßen. Die großen Gallenwege sind durchgängig; die Gallenblase selbst läßt eine Schwellung der Schleimhaut erkennen, die Galle ist etwas eingedickt und dunkel.

Das Pankreas ist oft leicht vergrößert und von blasser Farbe. Das Drüsengewebe ist weich und fettig entartet. Die Milz ist dagegen ziemlich normal: sie ist nicht vergrößert, ziemlich weich und blutreich.

Die Nieren sind vergrößert und blutreich. Die Kapsel ist leicht abziehbar, dabei quillt das Gewebe hervor. Die Oberfläche ist dunkelrot gefärbt. Auf dem Durchschnitt ist die Rinde verbreitert, graugelb und trübe: die Pyramiden sind dunkelrot. Die Schleimhaut des Nierenbeckens zeigt starke Gefäßfüllung, häufig auch kleine Blutungen, diese mitunter auch in der Rinde.

Am Harnleiter und an der Blase fällt die Schwellung und Rötung der Schleimhaut auf. Die Blase ist meist leer: mitunter enthält sie etwas dunklen Harn, der reich an Eiweiß, Blut, Gallenfarbstoff und Nierenbestandteilen ist.

Die Nebennieren sind blutreich und zeigen oft kleine Blutungen und fettige Entartung. Sonst findet man nur noch an der Gebärmutter eine Stauung und Schwellung der Schleimhaut mit Blutansammlungen in der Höhle.

Histologisch: Councilman hat als Erster auf die Nekrosen der Leber und Niere als die wichtigsten Befunde beim Gelbfieber hingewiesen.

Nach da Rocha, Lima, besteht das histologische Bild der Gelbfieberleber in der Hauptsache aus folgenden Einzelbefunden:

1. Nekrotische Zellen.
2. Verfettete Zellen.
3. Nekrose und Verfettung der Zellen.
4. Versprengte Verbreitung der Nekrosen.

5. Bevorzugung der intermediären Zonen.
6. Erhaltung des Gerüstes.

Als erste genau zu beachtende Einzelheit ist das Vorhandensein, die Verteilung und gegenseitige Beziehung der nekrotischen zu den nicht abgestorbenen, aber mehr oder weniger stark verfetteten Parenchymzellen zu erwähnen. Färben sich erstere mit Eosin stark rot, so weisen letztere die übliche amphophile Färbbarkeit auf. Während sich bei anderen Lebererkrankungen, die auch mit Nekrose einhergehen, zusammenhängende Herde von Koagulationsnekrose in das sonst gut erhaltene Lebergewebe einstreuen, kommt es beim Gelbfieber nie zu einer Herdnekrose. Hier befällt die Nekrose Zelle für Zelle einzeln, wenn auch schließlich die Mehrzahl von ihnen befallen sein kann. Eigentümlich für Gelbfieber ist die unregelmäßig wahllose Verteilung der nekrotischen Zellen zwischen den wenigen leidlich erhaltenen und den vielen fettig entarteten und geschwollenen Leberzellen, die das Läppchen zusammensetzen. Selbst in den allerschwersten Fällen kommt es niemals zur Gesamtnekrose. Immer finden sich zwischen den vielen nekrotischen Zellen noch vereinzelte, weniger zerstörte. Dadurch entsteht das Bild der versprengten Nekrose, welche den auffälligsten Beweis für Gelbfieber darstellt. Die isoliert oder in kleinen Verbänden zerstreut liegenden nekrotischen Zellen werden in größerer Anzahl in den mittleren Bezirken der Acini gefunden. Dort sind sie meist so zahlreich, daß sich eine richtige ringförmige intermediäre Zone mit überwiegend nekrotischen Zellen bildet. Seltener findet sie sich so spärlich, daß die Bevorzugung der intermediären Zone nur angedeutet ist (Chiari).

Die verfetteten Zellen — gut im Sudanpräparat sichtbar — bilden vielfach eine breitere periphere und eine schmalere Zentralzone. Unterschiedlich von anderen Zentralnekrosen sind bei Gelbfieber beim Vordringen der Nekrose bis zur

Zentralvene an dieser noch einige erhaltene oder weniger nekrotische Zellen vorhanden. Die genaue Berücksichtigung der Zentralvene und der sie umkreisenden Leberzellen gehört zu den wichtigsten Feinheiten der histologischen Diagnose.

Außer diesen Merkmalen ist das unbeschädigte Erhaltenbleiben, oder die mindestens im Vergleich zur Parenchymzerstörung verhältnismäßig sehr geringe Lockerung des mesenchymalen Gerüstes der Leber besonders zu erwähnen. Die radiäre Struktur der Läppchen bleibt so trotz starker Zellschädigung deutlich erhalten, und manche gelockerten und abgerundeten nekrotischen Zellen scheinen wie in einem freien Raum mit festen Wänden zu liegen. Sie fallen dadurch infolge ihrer eosinophilen Färbung besonders in die Augen (da Rocha, Lima).

Die von Torres erwähnten Kerneinschlüsse (Torreskörperchen) findet man sehr häufig in der Leber von Affen, dagegen ziemlich selten in der Leber von Menschen.

Neben der Leber ist die Niere besonders wichtig bei der histologischen Diagnose. Es findet sich eine schwere Nephrose der Niere, gekennzeichnet durch eine unregelmäßig fettige Entartung der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen und der absteigenden Schenkel der Henle'schen Schleifen mit Nephrose, Zerfall, Abstoßung der Zellen und Bildung von granulierten und hyalinen Zylindern innerhalb dieser Abschnitte. Zwischen den Harnkanälchen erkennt man entzündliche Herde, die oft eine Ansammlungsstelle für Rundzellen sind. Ein besonderes Merkmal ist das Vorkommen von Kalkeinlagerungen in den gewundenen Harnkanälchen und den Henle'schen Schleifen, von Torres „Hoffmanns Lesion" genannt. Zwischen einer nur mäßig trüben Schwellung und dem Zelltod, wie bei höchstgradiger Nephrose, können alle Zwischenstufen gefunden werden.

In den Nebennieren besteht meist eine fettige Entartung der Parenchymzellen mit Blutstauung in Mark und Rinde. Ebenso erkennt man im Pankreas und in den Speicheldrüsen leichte Entartungserscheinungen.

Im Herzen ist eine fettige oder gewöhnlich auch wachsartige oder hyaline Entartung der Muskelfasern feststellbar. In allen Schichten der Herzwand trifft man kleinere Blutungen. Ähnliche Bilder finden sich in den willkürlichen Muskeln.

Im Magen fallen die Stauungserscheinungen in den Blutgefäßen auf, die katarrhalische Schwellung der Schleimhaut und eine fettige Entartung der Epithelzellen mit Nekrose der obersten Zellschichten. Diese geben zur oberflächlichen Geschwürsbildung und damit zu Blutungen Anlaß. Auch in den tieferen Schichten finden sich Entartungsvorgänge an den Endothelien der Blutgefäße als Ursache für die Ernährungsstörungen in der Magenwand. Ähnlich sind die Befunde im Darm. Hier ist es besonders die Leukozytenansammlung in den Solitärfollikeln und den Peyer'schen Haufen im unteren Dünndarm, ähnlich der markigen Schwellung beim Unterleibstyphus, doch ohne Geschwürsbildung.

Nach Hoffmann finden sich in der Haut, in der Umgebung der Haargefäße, kleine Rundzellenanhäufungen. Er sieht hierin ein wichtiges Diagnostikum für Gelbfieber. In einigen Ganglienknoten des Unterleibs haben Guiteras und Hoffmann eine ausgesprochene Entartung der Nervenzellen gefunden.

Die anatomische und histologische Gelbfieberuntersuchung ist für den geübten Pathologen die einfachste Grundlage für den schnellen und sicheren Nachweis des Gelbfiebers und ein unentbehrliches Hilfsmittel zur Seuchenbekämpfung.

Es sind heute schon viele Untersuchungsstellen eingerichtet. Besonders zu erwähnen sind die Laboratorien der Rockefeller-Stiftung, das Institut Pasteur und das Wellcome-Bureau. In Brasilien besteht das Gesetz, daß bei allen verdächtigen Gelbfieberfällen Leberstückchen, die mittels des

Viscerotoms zu entnehmen sind, mit Formalin fixiert an die Bekämpfungsinstitute eingeschickt werden müssen. Diese Einrichtung scheint sich jetzt in allen gelbfieber-verseuchten Gebieten durchzusetzen.

W. H. Hoffmann hat diese Methode bereits 10 Jahre vor Entdeckung des Schutztestes mit Erfolg zur Diagnose von verdächtigen Sendungen aus Afrika und Brasilien angewendet. Ihm ist in erster Linie der Nachweis des in Afrika endemischen Gelbfiebers zu danken.

VIII. Diagnose

Der wechselnde Verlauf und die zuweilen wenig ausgesprochenen Krankheitserscheinungen erschweren, besonders im Beginn von Epidemien, die Diagnose. Gerade die Erkennung der leichten Fälle — die besonders bei Kindern häufige abortive Form —, die mit anderen fieberhaften Erkrankungen, z. B. Dengue und Grippe verwechselt werden können, ist besonders wichtig, weil sie die gefährlichsten Ansteckungsquellen sind. Gegenüber Vergiftungen, die dem Gelbfieber ähnliche Erscheinungen hervorrufen, — durch Phosphor, Arsen usw. —, entscheiden Vorgeschichte und Verlauf, daneben auch das Fehlen von Tyrosin und Leucin, und das Verhalten des Eiweißes im Harn. Eher ist eine Verwechslung mit Schwarzwasserfieber und mit Weil'scher Krankheit möglich. Besonders mit letzterer ist das Gelbfieber offenbar früher häufig verwechselt worden. Der Nachweis von Leptospiren kann aber heute als ausschlaggebend für die Diagnose der Weil'schen Krankheit betrachtet werden.

Bei der leichten, abortiven Form und auch im ersten Stadium bei typischem Gelbfieber ist die Stellung der Diagnose allein aus dem klinischen Bild heraus kaum möglich. Die charakteristischen Symptome in zweiten Stadium, bei der ausgesprochenen Gelbfiebererkrankung, erleichtern die Diagnose wesentlich.

Nötigenfalls kann bei Verdacht auf Gelbfieber auch die Impfung von empfänglichen Affen vorgenommen werden, bei denen die Diagnose aus dem typischen Verlauf und dem Sektionsbefund gestellt wird. Diese Probe ist allerdings nur während der ersten drei Krankheitstage anwendbar, da nur während dieser Zeit das Virus im Menschenblut vorhanden ist. Nach dem dritten Tag kann man jedoch die starken Schutzkörper benutzen, die sich im menschlichen Körper bilden. Impft man Affen oder Mäuse mit Gelbfiebervirus und zugleich mit dem Serum der Kranken oder Rekonvaleszenten, so erkranken die Tiere nicht, wenn das Serum die spezifischen Antikörper enthält. Anderenfalls gehen die Tiere an Gelbfieber zugrunde.

Außer Affen und weißen Mäusen kann man, wie schon oben erwähnt, auch Meerschweinchen mit Erfolg verwenden.

IX. Klinik

Bei der Gelbfieberinfektion beginnt nach kurzer Inkubationszeit (etwa 3—6 Tage) die Krankheit mit plötzlich auftretendem hohen Fieber, das sich in den ersten 3 Tagen auf der gleichen Höhe von 39—40 ° C. hält. Außer den allgemeinen Begleiterscheinungen des Fiebers — Kopfschmerzen, Mattigkeit, Trockenheit und Rötung der Haut — fehlt in den ersten Tagen ein auffälliger Befund.

Nach dieser ersten, etwa 3 Tage dauernden Fieberperiode (I. Stadium) sinkt das Fieber, die Beschwerden lassen nach, und in manchen Fällen kann damit die Krankheit überstanden sein. Meist steigt aber das Fieber nach kurzem Abfall wieder an (II. Stadium), es tritt eine deutliche Verschlechterung des Allgemeinbefindens ein, und es entwickelt sich bald das für Gelbfieber charakteristische schwere Krankheitsbild. Das Fieber steigt zwar in der jetzt folgenden 2. Periode nicht immer zu derselben Höhe wie im I. Stadium an, es

treten aber jetzt Anzeichen von schweren Schädigungen des Stoffwechsels auf, als Folge einer sich an die Infektion anschließenden toxischen Vergiftung. Sie greift vor allem Leber und Niere an. Die Haut und die Augenbindehäute färben sich intensiv gelb, nicht gelbbraun wie nach einem Verschluß der Gallenwege. Die Leber ist meist etwas vergrößert und druckempfindlich. Gallenfarbstoff tritt nicht oder erst gegen Ende der Erkrankung auf, dagegen ist Urobilin im Harn vorhanden. Der Stuhl bleibt gefärbt. Gleichzeitig mit der Gelbsucht entwickeln sich schwere Nierenschädigungen. Während der Urin in den ersten Tagen eiweißfrei ist, finden sich jetzt große Mengen von Eiweiß. Bei gutartig verlaufenden Fällen sind es etwa 0,5 %, in schweren Fällen etwa 2—12 % Eiweiß. Ebenso finden sich im Urin Zylinder und Epithelien. Die Diazoreaktion ist immer negativ, die Ausscheidung von Chloriden ist herabgemindert, der Harnstoffgehalt ist erhöht, die Reaktion ist sauer. Die Urinmenge nimmt nun sichtbar ab, die Harnabsonderung kann sogar ganz aufhören.

Ein charakteristisches Symptom ist das „schwarze Erbrechen" („vomito negro") von durch Blutbeimengungen rötlich gefärbten oder schwärzlichen Massen. Außer Magen- und Darmblutungen und der Entleerung schwarzer, diarrhöischer Stühle können als Symptom eines haemorrhagischen Zustandes auch an anderen Körperstellen — an Haut, Nase, Lippen und Zahnfleisch — Blutungen auftreten.

In den ersten Tagen ist der Puls beschleunigt — 100 — 120 —, voll und kräftig. Unter dem Einfluß der zunehmenden Toxinwirkung wird er klein, weich und trotz hochbleibender Temperatur verlangsamt. Dabei vermag die Pulszahl auf 40—50 Schläge zu sinken. Die schwere Entartung des Herzmuskels ist auch elektrocardiographisch nachweisbar. Der Blutdruck sinkt im Zusammenhang mit der Schädigung der Nebennieren. Das Blut ist eingedickt und zeigt auffallend hohe Hämoglobinwerte und Vermehrung der roten Blutkörperchen. Die Gerinnungszeit ist verlangsamt, das Komple-

ment verringert. Berry und Kitchen haben festgestellt, daß, wie bei anderen Viruskrankheiten, auch beim Gelbfieber mit Beginn der Erkrankung eine Leukopenie einsetzt. Der Abfall der weißen Blutkörperchen, deren Zahl bis auf 2000 heruntergehen kann, ist sehr charakteristisch; dauert aber gewöhnlich nur kurze Zeit. Dabei sind meist die großen Mononukleären relativ vermehrt — etwa bis zu 20 % der Gesamtzahl —, und die Eosinophilen vollständig verschwunden.

Es wird beim Gelbfieber eine starke Bilirubinämie beobachtet, bei normalem pH, starke Abnahme von Calcium und Zunahme von Kalium.

Das Bewußtsein bleibt meist ungestört. Doch vermögen Erregungszustände, epigastrisches Angstgefühl, Schlaflosigkeit und Krämpfe, ja auch Koma ein schweres nervöses Zustandsbild schaffen. Der Liquor ist vermehrt, zuweilen hämorrhagisch und steht meist unter erhöhtem Druck. Der Eiweißgehalt im Liquor ist bei normalem Zellgehalt erhöht; die Nonne-Apelt'sche Reaktion ist positiv.

Bei Kindern pflegt das Gelbfieber oft leichter zu verlaufen als bei Erwachsenen (ambulante Form). Stefanopoulo, Laurent und Wassermann haben 1936 festgestellt, daß sich in der Milch immunisierter Frauen sehr oft Gelbfieberantikörper finden, wodurch eventuell die saugenden Kinder passiv immunisiert werden können.

Soper, Beeuwker, Nelson, Davis und Herr stellten ähnliche Versuche an. Sie fanden, daß die bei der Geburt vorhandene Inmmunität passiv ist und bis zum Ende des sechsten Lebensmonats allmählich verschwindet. Test vom Blutserum aus der Nabelschnur immuner Mütter war positiv. Es werden demnach die Antikörper der Mutter durch die Placenta auf das Kind übertragen. Die Autoren halten auch eine Übertragung von Antikörpern durch die

Milch immuner Mütter nicht für ausgeschlossen. Jedoch genügt dieser Schutz nach ihrer Meinung nicht. Diese Feststellungen wären gleichzeitig eine mögliche Erklärung der abortiven Gelbfiebererkrankungen in der Kindheit.

Unter alten Leuten ist die Mortalität besonders hoch. Über die Sterblichkeitsziffern werden sehr verschiedene Angaben gemacht. Sie mögen von der Schwere der jeweiligen Epidemie abhängig sein. Die Zahlen der Todesfälle schwanken zwischen 20 und 85 % der Krankheitsfälle.

Meist führt die Erkrankung zwischen dem 6. und 10. Tage unter fortschreitender Verschlechterung des Zustandes zum Tode. Bei den Fällen, die nicht tödlich verlaufen, tritt dagegen sehr bald ein Wechsel ein: Erbrechen und Blutungen hören auf, die Urinmenge nimmt schnell zu, Eiweiß und Zylinder verschwinden aus dem Harn, die Gelbsucht läßt nach, und es folgt bei schweren Fällen eine auffallend rasche Genesung.

Wegen des verschieden starken Befallenseins von Organsystemen und dem stärkeren Hervortreten des einen oder anderen Symptoms, unterscheiden C o u t o und d a R o c h a L i m a verschiedene Krankheitsformen:

1. Die acholische oder hepatische Form.
2. Die anurische oder renale Form.
3. Die hämorrhagische oder vasculäre Form.
4. Die cardio-asthenische oder cardiale Form.
5. Die ataktische oder cerebrale Form.
6. Mischformen.

X. Prognose

Der Verlauf des Gelbfiebers kann trotz der durchschnittlich hohen Mortalität, die bei manchen Epidemien sogar 80 bis 100 % erreicht, außerordentlich wechseln. Gerade in den am schwersten betroffenen Endemiegebieten werden häufig

leichte Formen mit uncharakteristischem Fieberverlauf beobachtet, die ohne nennenswerte Erscheinungen, selbst ohne Gelbsucht, verlaufen. Sie bleiben unerkannt oder sind nur an der zurückbleibenden Immunität zu erkennen. Ebenso sind in den letzten Jahren eine Reihe von Laboratoriumsinfektionen beobachtet worden, die sich durch besonders leichten Verlauf auszeichneten. Während früher angenommen wurde, daß Kinder nur in abortiver Form erkranken können, weiß man jetzt, daß auch diese ein schweres Krankheitsbild zeigen können, und daß zahlreiche Kinder im Alter von 1—3 Jahren in den Endemiegebieten an Gelbfieber sterben.

Die Prognose wird ungünstig, wenn sich das Fieber über den dritten Tag hinauszieht. Sie wird um so ungünstiger, je länger die Entfieberung auf sich warten läßt. Der am 2. oder 3. Tag auftretende Absturz der Temperatur ist den abortiven und milden Fällen eigentümlich und daher ein günstiges Vorzeichen. Schnelle Abnahme der Urinmenge bei hohem Eiweißgehalt, das Auftreten von Peptonen und rasch einsetzende Anurie sind als besonders ungünstige Zeichen anzusehen. Ein plötzliches Abfallen der Eiweißmengen mit dem Auftreten von Gallenpigmenten und größeren Mengen von Uraten im Beginn des II. Stadiums ist dagegen günstig. Auch aus dem Verhalten des Blutes können prognostische Schlüsse gezogen werden. Schnelle und starke Abnahme der Gerinnungsfähigkeit, starke Verminderung des Komplements, deuten auf einen schweren Verlauf. Die Zunahme der Leukozytenzahl nach anfänglicher Leukopenie ist als Zeichen einer Besserung aufzufassen. Die elektrocardiographische Untersuchung kann anzeigen, ob Anzeichen einer Herzmuskelschädigung vorhanden sind, oder ob, wie dies bei leichter verlaufendem Gelbfieber der Fall ist, nur vorübergehende Störungen des Vagus-Sympathicus bestehen.

Im allgemeinen ist daher die Prognose bei ausgesprochener Gelbfiebererkrankung äußerst ungünstig. Dies läßt sich schon aus der hohen Mortalität von 20—85 % schließen.

XI. Therapie

Die Therapie bei einer Gelbfiebererkrankung ist heute noch völlig symptomatisch. Zuerst ist sofort völlige Bettruhe erforderlich, vor allem zur Entlastung des Herzens. Der Kranke darf erst bei völliger Genesung das Bett verlassen. Das Krankenzimmer ist, wenn möglich, leicht abzudunkeln: vor allem muß Ruhe herrschen, der Kranke darf keinen Besuch empfangen. Zur Pflege sollte immer ein besonderer Wärter angestellt werden. Sehr wichtig für die Diagnose ist die genaue Beobachtung und die Aufzeichnung aller Erscheinungen.

Man gibt dem Kranken am besten zunächst leichte Abführmittel. Wichtig ist, daß der Kranke viel Wasser aufnimmt; evtl. ist zu Einspritzungen von 38° C. warmer 0,8 %iger Kochsalzlösung bzw. zu Darm-Infusionen zu raten. Zur Hebung der Harnabsonderung kann man Diuretinspritzen und bei Urämie Kochsalzlösung intravenös geben. Wesentlich ist dabei eine Blutentnahme von 300—500 ccm zur Entgiftung. Gegen Kopfschmerzen hilft eine Eisblase auf dem Kopf, gegen Übelkeit und Erbrechen eine Eisblase auf den Magen und das Schlucken von Eisstückchen. Bei Herzschwäche kann man Digitalis, Coffein, später auch Kampfer geben.

Bei Darmblutungen ist absolute Ruhe des Patienten erforderlich, Abführmittel dürfen dann auf keinen Fall gegeben werden. Eine Besserung nervöser Leiden wird evtl. durch eine Lumbalpunktion erreicht.

Bei der Genesung ist weiterhin größte Vorsicht geboten. Man gibt dem Kranken zunächst erst flüssige Kost. Der Patient darf erst nach mehreren fieberfreien Tagen, vor allem wegen der Herzschwäche, das Bett verlassen. Ein Rückschlag kommt fast nie in Betracht. Trotz der überaus starken Leber- und Nierenschädigungen tritt bei der Genesung eine Restitutio ad integrum ein.

Durch die konservative Behandlung kann oft der schlimmste Ausgang abgewendet werden. Mit einer Arzenei- oder Serumbehandlung hat man bisher keine nennenswerten Erfolge erzielt.

XII. Prophylaxe

Neben der Schutzimpfung und der Ausrottung der Aedes aegypti, wovon später noch die Rede sein wird, ist eines der wesentlichsten Mittel im Kampf gegen die Gelbfieberseuche die Verhütung der Gelbfieberverbreitung.

Heute liegt die Befürchtung nahe, daß sich in Afrika das Gelbfieber sowohl nach Süden als auch nach Osten ausbreitet. Es ist dabei zu bedenken, daß der Verkehr im Inneren Afrikas ein ganz anderer geworden ist wie vor wenigen Jahren. Zahlreiche Straßen sind gebaut worden, auf denen sich ein sehr starker Autoverkehr abspielt, woran die Eingeborenen weitgehend beteiligt sind. Hierin liegt für die Verbreitung des Gelbfiebers eine große Gefahr, die nicht so leicht bekämpft werden kann.

Alle gelbfieberverseuchten und bedrohten afrikanischen Länder haben wegen dieser drohenden Gefahren verstärkte Abwehrmaßnahmen in Angriff genommen (Afrikanische Sanitätskonferenz von Johannisburg 1935). Auch hier werden Mäuseschutzversuch und Viscerotomie immer mehr angewandt, um die Verbreitung genauer festzustellen. Noch strenger als bisher sucht man die Wohnungen der Weißen von denen der Eingeborenen zu trennen, um so die Infektionsgefahr möglichst zu verringern. Außerdem wird allen Weißen, die sich in Westafrika aufhalten wollen, dringend eine Schutzimpfung angeraten. Soweit es möglich ist, soll eine strengere Überwachung der eingeborenen Bevölkerung, vor allem der Reisenden, zur Einführung kommen.

Die Entwicklung der Technik hat auch neue Übertragungsmöglichkeiten des Gelbfiebers sowie anderer Krankheiten geschaffen. Zu der Bedeutung des Autoverkehrs kommt noch der sich gerade in Afrika dauernd steigernde Luftverkehr, dem für die Gelbfieberübertragung mit Recht eine besondere Bedeutung zugewiesen wird. Verschiedene Luftlinien gehen schon über das Innere Afrikas und vermehren sich schnell. Über die Westküste dieses Erdteils geht ein reger Flugverkehr nach Europa und Südamerika. Überall sind Möglichkeiten gegeben, daß menschliche Virusträger, aber auch infizierte Mücken in kurzer Zeit in ferne Gebiete gelangen können und hier das Gelbfieber einschleppen. Hiervon sieht sich besonders Indien bedroht, das für Gelbfieber einen ausgesprochenen Boden abgeben würde. Eine Gelbfieberübertragung von den afrikanischen Gelbfiebergebieten ist ohne entsprechende Vorsichtsmaßnahmen für Indien durchaus nichts Unmögliches. Man hat festgestellt, daß mit dem Flugzeug verschiedene Mückenarten, darunter auch Aedes- und Anopheles-Arten, verschleppt wurden.

Es sind daher scharfe Maßnahmen in den meisten Ländern ergriffen worden, um eine Krankheitsverschleppung durch den Flugverkehr zu verhindern. Das Internationale Sanitätsabkommen für die Luftfahrt 1933 hat schon eine große Anzahl von Vorsichtsmaßregeln empfohlen. Es kommen hier vor allem Maßnahmen in bezug auf die Flughäfen, die Flugzeuge, die Flugzeugbesatzungen, die Passagiere und die Fracht in Frage. In gelbfieberverseuchten Gegenden müssen die Flughäfen unter dauernder ärztlicher Überwachung stehen. Die Fluggäste werden einer Gesundheitskontrolle unterzogen und müssen bei Verdacht auf Gelbfieber isoliert werden können. Die Möglichkeiten für die Desinfektion und Entwesung müssen geschaffen werden; alle Gebäude müssen rattensicher sein. Die Flughäfen sind möglichst fern vom Wald anzulegen oder der letztere ist in entsprechendem

Umfang abzuholzen. Die Flugplätze sollen alle mückenfrei sein. Alle Mückenbrutplätze sind mit aller Sorgfalt dauernd zu zerstören. Die Gebäude sowie die Flugzeuge sollen möglichst mückensicher gemacht werden. Beim Aufenthalt im Flughafen ist ein Eindringen von Insekten durch offene Türen oder Fenster evtl. durch Drahtgaze zu verhindern. Es wird die regelmäßige Behandlung der Flugzeuge mit Insekten tötenden Mitteln, wie z. B. Pyrethrum-Extrakt (Flit), empfohlen. Diese Methode gibt aber keine genügende Sicherheit; es wird daher auch Blausäure vorgeschlagen. Die Besatzungen der Flugzeuge sollen alle geimpft sein; diese Maßnahme ist bei der Besatzung der deutschen Flugzeuge der Südamerika-Linie völlig durchgeführt.

Leider sind die Bestimmungen über den Gesundheitsschutz im Luftverkehr noch nicht allgemein obligatorisch, so daß sie in verschiedenen Ländern noch nicht gleichmäßig und ausreichend befolgt werden.

Ganz besondere Vorsichtsmaßregeln haben die Engländer in Indien in dem großen Flughafen Karachi, dem Hauptverbindungspunkt nach Afrika, geschaffen. Man darf annehmen, daß bald allgemein ausreichende Vorkehrungen getroffen werden, um alle Möglichkeiten einer Krankheitsverschleppung, vor allem des Gelbfiebers, durch den Flugverkehr auszuschalten.

Bei dem Durchstich des Panamakanals hatte man die große Befürchtung, daß nun durch die Schiffahrt das Gelbfieber auch nach Asien und Australien verschleppt werden könnte. Diese Befürchtungen wurden noch verstärkt durch das allmähliche Bekanntwerden der Ausdehnung des Gelbfiebers. Deshalb wurde ein Internationales Sanitätsabkommen für die Schiffahrt im Jahre 1926 ausgearbeitet. Hierin werden Gelbfieber verdächtige und Gelbfieber verseuchte Schiffe unterschieden.

Die verdächtigen Schiffe und deren Passagiere haben sich einer ärztlichen Untersuchung zu unterziehen. Bei ver-

seuchten Schiffen werden die Kranken ausgeschifft und diejenigen, die sich in den ersten Krankheitstagen befinden, isoliert. Die übrigen ausgeschifften Personen sind einer Beobachtung zu unterwerfen, die 6 Tage, gerechnet vom Augenblick der Ausschiffung, nicht überschreiten darf. Diese Vorschrift gilt sinngemäß auch für den Luftverkehr. Ein Schiff muß in 200 m Entfernung vom Lande ankern, damit nur geringe Wahrscheinlichkeit dafür vorliegt, daß die Mücken das Schiff verlassen oder dorthin gelangen. Empfohlen wird auch die Vernichtung aller Mücken und ihrer Brut vor dem Löschen der Ladung. Wenn seit der Abfahrt aus einem befallenen Hafen etwa 30 Tage ohne einen Gelbfieberfall an Bord vergangen sind, so wird das Schiff zum freien Verkehr wieder zugelassen. Es wird jedoch eine vorherige Ausräucherung empfohlen.

Das Gelbfieber wurde früher oft durch Schiffe übertragen, man denke nur an frühere Epidemien in Europa. Heute kommen eigentlich nur die Schiffe der Eingeborenen für die Verbreitung des Gelbfiebers in Frage.

Wenn auch die Bekämpfung des Dschungelgelbfiebers bisher nur durch Impfung möglich ist, so hat doch die Bekämpfung der urbanen Form des Gelbfiebers durch Vernichtung der Aedes aegypti und ihrer Brut schon gute Erfolge gezeitigt.

Die Bekämpfung der Aedes aegypti richtet sich vornehmlich gegen die Brut. Es ist bekannt, daß die Mücke ihre Eier nur in kleineren Wasseransammlungen, möglichst im Hause oder in der Nähe der Häuser, ablegt. Es ist daher erforderlich, daß entweder die Wasserbehälter im Hause beseitigt oder durch Deckel fest verschlossen werden. Die zentrale Wasserversorgung, durch die stehendes Wasser in den Häusern überflüssig geworden ist, hat sich bestens bewährt. Kleinere Tümpel macht man am besten durch Übergießen mit Petroleum unbrauchbar. In Teichen oder größeren Gewässern leisten kleine, larvenfressende Fische gute Dienste. Man hat gerade durch diese Maßnahmen das Gelb-

fieber in Mittelamerika und Westindien fast restlos zum Verschwinden gebracht. Nur Versuche mit der Schutzprobe haben festgestellt, daß dort einmal Gelbfieber geherrscht hat.

Beim urbanen Gelbfieber ist der Mensch in den ersten 3 Krankheitstagen die Ansteckungsquelle. Es ist daher erforderlich, die Kranken während dieser Zeit möglichst zu isolieren, und gegen Mückenstiche zu schützen. Nach dem 4. bis 5. Krankheitstag ist diese Maßregel nicht mehr unbedingt nötig, weil dann keine Übertragungsgefahr mehr besteht. Man soll aber auf jeden Fall verdächtige Fälle immer absondern und den Gesundheitsbehörden melden.

Während der Nacht ist das Moskitonetz gegen Mückenstiche ziemlich zuverlässig; dagegen ist am Tage ein Schutz kaum möglich. Da die Mücken sich besonders in den ungelüfteten, schmutzigen Hütten der Eingeborenen aufhalten, soll man sich von diesen fernhalten. Einen geringen Schutz bietet auch Drahtgaze vor den Türen und Fenstern. Die Ausrottung der Mücke ist jedoch immer noch das beste Mittel.

Es empfiehlt sich eine ständige Kontrolle, die bei Ausbruch von Epidemien in benachbarten Gegenden möglichst noch verstärkt werden muß.

Wenn der Mückenindex möglichst niedrig gehalten wird, und besonders die Einwanderer immunisiert werden, ist mit einem bedeutenden Rückgang, wenn nicht gar mit der allmählichen Ausrottung des Gelbfiebers zu rechnen.

XIII. Immunität und Schutzimpfung

Über die Möglichkeit einer Gelbfieberschutzimpfung war man bis vor mehreren Jahren nur wenig unterrichtet. Erst in letzter Zeit hat man nach langen, gefahrvollen Laboratoriumsversuchen Verfahren ausgearbeitet, die schon gute Erfolge gezeitigt haben und gegenwärtig weiterhin erprobt und angewendet werden.

Da es keine wirksame spezifische oder chemotherapeutische Behandlung gibt, die nach Ausbruch der Krankheit angewendet werden könnte, ist von jeher eine Schutzimpfung gegen Gelbfieber wünschenswert erschienen.

Es war nun, wie schon früher mitgeteilt, bekannt, daß nach Überstehen der Krankheit — ebenso wie bei der Mehrzahl der Viruskrankheiten, zu denen ja auch das Gelbfieber gehört — eine kräftige und dauerhafte Immunität zurückbleibt. Demnach mußte es auch möglich sein, durch geeignete Immunisierungsverfahren einen Impfschutz von längerer Dauer zu erzielen.

Bei den schon seit längerer Zeit versuchten Immunisierungsverfahren wurden verschiedene Wege beschritten. Die ersten Versuche beschränkten sich auf die Verabfolgung von spezifischem Immunserum, also auf passive Immunisierung. Verwendet wurde Rekonvaleszentenserum, das Serum von empfänglichen Tieren, die eine Gelbfieberinfektion überstanden hatten — Affen —, oder von nichtempfänglichen Tieren, die mit steigenden Gelbfiebervirusdosen aktiv immunisiert wurden — Pferde — (Pettit, Stefanopoulo und Frasey). Der Nachteil dieser Methode bestand, abgesehen von der Schwierigkeit der Beschaffung genügender Mengen von menschlichem Rekonvaleszentenserum, in der kurzen Dauer des verliehenen Schutzes. Es zeigte sich nämlich, daß das Immunserum schon 48 oder sogar 24 Stunden nach der Infektion wirkungslos ist, weil eine sehr schnelle Bindung des Virus an bestimmte Zellen (nach spätestens 3 Tagen) erfolgt, wodurch es gegenüber den neutralisierenden Eigenschaften eines Immunserums unangreifbar wird. Die passive Schutzimpfung mit Immunserum muß deshalb in ihrer Anwendung sehr beschränkt erscheinen. Tatsächlich wurde sie nur an einer Anzahl von Personen probiert (Aragão) und bald aufgegeben.

Erst in den Jahren 1927/28 wurden zuerst Versuche mit abgetötetem oder abge-

schwächtem Virus aufgenommen, das aus dem Blut oder den inneren Organen infizierter Affen entnommen worden war (Hindle). Während sich das Virus beim Menschen nur bis zum dritten Krankheitstage im Körper hält, ist es bei den Versuchstieren während des ganzen Krankheitsverlaufes in großen Mengen vorhanden. Es hat sich bei den Versuchen aber herausgestellt, daß abgetötetes Virus keine immunisierende Wirkung hat. Durch Behandlung des virushaltigen Organteiles mit Chemikalien, wie Chloroform, Phenol und Formaldehyd und die dabei erfolgte Virusabschwächung gelang es dagegen im Tierversuch, einen positiven Impferfolg zu erzielen. Die praktische Anwendung dieses Impfstoffes erwies sich aber als wenig brauchbar. Vor allem ergab sich, daß die Grenzen zwischen einer immer noch gefährlichen Virulenz und einem zu starken Verlust der immunisierenden Eigenschaften zu eng gezogen sind. Vor allem rufen unendlich kleine Dosen von Virus leicht eine Encephalitis hervor.

Besser wurden die Resultate, als Sawyer, Kitchen und Lloyd 1932 den Versuch unternahmen, gleichzeitig mit nicht abgeschwächtem Virus Immunserum einzuspritzen. Zugleich erwies es sich als möglich, an Stelle des hochvirulenten „viscerotropen" Virus das durch Mäusepassagen biologisch veränderte „neurotrope" Virus zu verwenden.

Das von Affen auf Mäuse durch intracerebrale Impfung übertragene und in vielen Passagen von einem Mäusehirn auf das andere weitergezüchtete Virus konnte auf Affen zurückverimpft werden, ohne bei diesen typisches Gelbfieber zu erzeugen. Es zeigte aber trotzdem immunisierende Eigenschaften. Damit waren auch der menschlichen Gelbfieberimpfung neue Wege gewiesen.

Durch gleichzeitiges Verimpfen von Mäusehirnvirus und Immunserum — 0,5 ccm einer 10 %igen Gehirnemulsion und 0,3—0,5 ccm Immunserum pro kg Körpergewicht — konnten tatsächlich Menschen immunisiert werden. Von der zweiten Woche nach der Impfung ließen sich im Serum der geimpften Personen als Beweis für die eingetretene Immunisierung im Mäuseschutzversuch nachweisbare Schutzkörper feststellen. Der Nachteil der Sero-Vaccination besteht lediglich in den für eine sichere, neutralisierende Wirkung erforderlichen hohen Serumdosen, die pro Impfung im Durchschnitt 50 ccm betragen, und deren Beschaffung von Gelbfieber-Rekonvaleszenten bei der Seltenheit nachweisbarer Erkrankungsfälle und besonders außerhalb der endemischen Zonen schwierig ist. Allerdings läßt sich auch das Serum von Personen verwenden, die selbst durch Schutzimpfung immunisiert waren, und deren Antikörpergehalt jeweils bestimmt werden kann. Findlay hat bereits eine große Anzahl von Personen mit dieser Methode geimpft. Außer gelegentlichen geringen Temperatursteigerungen unmittelbar nach der Impfung waren keinerlei unangenehme Begleiterscheinungen zu bemerken.

Das in großen Mengen schwer zu beschaffende menschliche Immunserum von Rekonvaleszenten oder geimpften Personen versuchte man auch durch Tierserum zu ersetzen. Pettit und Stefanopoulo benutzten insbesondere Pferdeserum, das nach geeigneter Vorbehandlung sogar einen viel höheren Antikörpergehalt auswies als Menschenserum und leicht in großen Mengen zu gewinnen war (Hyperimmunserum). Mit dieser vom Institut Pasteur ausgegangenen Methode wurden in den französischen Kolonien schon viele hunderte Personen geimpft. Die Ersetzung von Menschenserum durch Tierserum, insbesondere Pferdeserum, kann allerdings gewisse unangenehme Nebenerscheinungen zur Folge haben. Bei überempfindlichen Personen kommt es zu recht unliebsamen fieberhaften Zuständen, juckenden, nesselsuchtartigen Ausschlägen, evtl. auch zu heftigen Gelenkschmerzen. Dabei handelt es sich aber immer nur um

vorübergehende urticarielle Erscheinungen, die den Impferfolg nicht beeinflussen. Findlay, der eine Zeitlang mit dem pantropen Gewebevirusstamm, der also beide Komponenten abgeschwächt enthält und Hyperimmunserum geimpft hatte, konnte sehr gute Erfolge erzielen. Er hat dabei nur schwache Impfreaktionen beobachten können.

Soper und Smith verimpften ein in Mäuseembryonalgewebe gezüchtetes Virus zusammen mit Serum; 45 Personen mit menschlichem Serum, 234 Personen mit Ziegenimmunserum und 795 Personen mit Affenhyperimmunserum. Der durch Ziegenserum verliehene Schutz war gut, es traten aber oft Reaktionen auf; außerdem kreiste das Virus im Blut. Im Serum der Affen schienen die Antikörper wirksamer zu sein. Bei den Impfungen, die mit Affenhyperimmunserum durchgeführt wurden, traten in 20—30 % der Fälle Spätreaktionen mit Gelbsucht auf. Die Erscheinungen erschienen ungeklärt und gingen völlig zurück.

1935 machte Whiteman Versuche bei Kaninchen durch Impfung mit Gelbfiebervirus. Nach Impfung mit einer kleinen Dosis erhielten die Kaninchen einen geringen Schutz gegen Gelbfieber. Nach einer zweiten Impfung etwa 6 Wochen danach mit einer großen Dosis von Gelbfiebervirus stieg die Höhe des Titers der Antikörper rapide, um 2 Wochen nach der zweiten Impfung ihren Höchststand zu erreichen, um dann wieder von neuem auf einen schwächeren Titer herunterzugehen. Hiervon ausgehend haben Theiler und Smith Rhesusaffen gegen Gelbfieber geimpft. Nach einer Zeit von 6 Monaten oder mehr wurden die Tiere mit einer sehr virulenten Dosis des viscerotropen Virus geimpft. Durch eine tägliche Titrage zur Feststellung der Schutzkraft des Serums der Affen nach der zweiten Impfung stellte man fest, daß das Maximum zwischen dem 7. und 11. Tag erreicht war; danach ging sie schnell auf ihren anfänglichen schwachen Titer zurück. Infolgedessen wurde den Affen im allgemeinen am 9. Tag nach

der zweiten Impfung Blut entnommen, und man verwendete das Serum von 10 oder mehr Tieren. Diese Zusammenfassung hat beständig einen mindestens 20mal stärkeren Schutztiter gezeigt, als das bei der menschlichen Impfung sonst verwendete Immunserum. Das Serum wird auf eine Konzentration von 1 : 1000 gebracht und dann durch Seitzfilter filtriert. Dieses Hyperimmunserum ist mit Erfolg zusammen mit lebendem, auf Gewebe gezüchtetem Virus bei der Impfung zahlreicher Personen verwendet worden.

Die Abwandlung des viscerotropen Gelbfiebervirus in das neurotrope Mäusevirus gestattete, wie sich herausstellte, sogar eine Anwendung ohne die gleichzeitige Verabfolgung von Immunserum. Sellards und Laigret gingen dazu über, virushaltige Mäusegehirnemulsionen als Impfstoff zu verwenden, dessen Virusgehalt durch Konservierung über verschieden lange Zeit — 4, 2, 1 Tag — mehr oder weniger abgeschwächt wurde. Man erhält auf diese Weise einen Impfstoff von verschiedenem Virulenzgrad, der in Glycerin und bei kühler Temperatur aufgehoben und in dreimal wiederholten, steigenden Gaben mit 20tägigen Intervallen verwendet wurde. Die in den Mäusegehirnen enthaltenen Virusmengen konnten durch genaue Titration bestimmt und in Mäuseeinheiten ausgedrückt werden. Für den Gebrauch in den Tropen wurde damals schon versucht, einen getrockneten Impfstoff herzustellen.

Als Vorteil der Methode wurde angeführt, daß die Dosierung der verwendeten Virusmenge auf diese Weise eine viel exaktere wäre als bei der Verabfolgung von Serum und Virus, weil bei der letzteren nicht angegeben werden könnte, wieviel von dem eingeführten lebenden Virus aktiv bleibt und wieviel neutralisiert wird. Mit der von Laigret eingeführten Methode wurden über 6000 Personen in den französischen Kolonien in Afrika geimpft.

Diese Methode hatte aber zweifellos auch ihre Nachteile. Vor allem erschwerte die in längeren Abständen notwendige

Wiederholung der Impfungen ihre praktische Durchführung. Es zeigte sich außerdem eine Impfreaktion, die der Impfung nicht unmittelbar folgte, sondern erst nach einer 5—6tägigen Inkubation auftrat. Es scheint, daß es sich hierbei tatsächlich um eine leichte Infektion handelte.

Einige Reaktionen traten um den 6. Tag herum auf bei 22—35 % während der ersten Injektion, bei 15—27 % während der zweiten und bei 6—10 % während der dritten Injektion.

Es zeigten sich: Fieber, Stirnkopfschmerzen, leichte Wirbelsäulenschmerzen, Schwächezustände, manchmal Erbrechen, Leberschmerzen und Spuren von Eiweiß im Urin. Außerdem sind auch nervöse Reaktionen um den 14. und 15. Tag herum vorgekommen. Diese Reaktionen charakterisierten sich durch meningitische oder durch encephalitische Symptome.

Die Häufigkeit dieser Reaktionen ließ daher auch die Anwendung von Massenimpfungen mit dieser Methode als unzweckmäßig erscheinen. Außerdem wurde die Vermutung geäußert, daß das eingeführte Virus im Körper kreist, aus dem Blut der geimpften Personen wieder durch Gelbfieber-Mücken aufgenommen und evtl. auf andere Personen der Umgebung übertragen werden könnte.

Untersuchungen haben ergeben, daß Mücken ein auf Gewebekultur umgewandeltes neurotropes Virus zu übertragen vermögen. Daher ist die Bedeutung des im Blut kreisenden Virus nicht zu unterschätzen.

Gegenüber allen erhobenen Einwänden wurde geltend gemacht, daß die Verwendung von lebendem Virus eine unbedingte Voraussetzung für eine erfolgreiche Immunisierung darstellt, weil alle Versuche mit abgetötetem Virus fehlschlugen. Auch beim Einspritzen von Virus und Serum muß also ein Teil des Virus lebend im Körper vorhanden sein. Die Tatsache, daß in Westafrika im Anschluß an die durch-

geführten Impfungen keine Epidemie unter den dort lebenden nichtimmunen Personen auftrat, könnte für eine Gefahrlosigkeit der Laigret-Methode sprechen.

Die Vorwürfe gegen ihre Methode führten Sellards und Laigret zu neuen Versuchen, die heute ein sehr brauchbares Ergebnis zeigen. Vor allem versuchten sie, die bisherigen 3 Impfungen durch eine zu ersetzen. Sie stellten daher mit getrocknetem Virus folgende Versuche an:

Sie hüllten den Impfstoff:

1. in Öl,
2. in Eigelb,
3. erst in Eigelb und dann in Öl.

Sie haben damit praktisch nur noch eine Impfung nötig, die eine große Menge von virulentem Stoff enthält, da der Impfstoff durch die Einhüllung an der Impfstelle zurückgehalten wird und sich nur ganz allmählich in den Organismus zerstreut. Die Verfasser behaupten selbst, damit die Reaktionen, die um den 6. Tag nach der Impfung aufzutreten pflegten, fast gänzlich ausgeschaltet zu haben. Immerhin muß beim neurotropen Gewebevirus immer mit der Gefahr encephalitischer Störungen gerechnet werden, die nach anderen Quellen auch durch die neue Laigret-Impfung nicht beseitigt zu sein scheint.

Durch die Einhüllung in Eigelb oder Öl und durch genaue Titration im Mäuseversuch soll sich eine genaue Dosierung erreichen lassen. Außerdem hat dieser Impfstoff den Vorteil sehr großer Haltbarkeit und kann sogar über lange Strecken verschickt werden, ohne seine Aktivität zu verlieren. Niemals aber darf man bei dieser Methode die immer vorhandene Gefahr der Encephalitis oder der lymphozytären Choriomeningitis vergessen.

Nach der Impfung von pantropem Virus und menschlichem oder tierischem Immunserum, wobei man ernstere Symptome nicht beobachtete, ging man daran, die Impfung

mit pantropem Virus allein zu versuchen. Man ging dabei von den Voraussetzungen aus, daß:

1. das Virus keine ernsthaften Reaktionen beim Menschen hervorrufen darf,
2. das Virus sich nicht in eine hochvirulente Form umwandeln darf,
3. das Risiko, daß evtl. zum Gelbfiebervirus andere Virusarten, Bakterien oder Protozoen hinzukommen, auf ein Minimum beschränkt werden muß.

Es ist bekannt, daß durch die Impfung mit dem neurotropen Virus allein gewisse Reaktionen von Meningo-Encephalitis auftreten können und auch aufgetreten sind. Durch Versuche ist erwiesen, daß es im Gegensatz zum geimpften neurotropen Gewebevirus beim pantropen Gewebevirus nicht gelang, das im menschlichen Blut kreisende verimpfte pantrope Virus durch Mücken zu übertragen.

Drei oder vier Wochen nach der Impfung sind Antikörper im Blut nachweisbar, und der Schutztest ist positiv.

Stefanopoulo bevorzugt eine zweimalige Impfung. Er gibt an, daß die Reaktionen nach der Impfung oft gleich null sind. Er hat auch schon mehrere Personen nach zwei bis drei oder vier Jahren mit dem pantropen Virus wiedergeimpft, ohne irgendwelche Erscheinungen. Findlay hat schon über 5000 Personen mit dem pantropen Gewebevirus allein geimpft und ist mit den Resultaten sehr zufrieden. Reaktionen hat er selten beobachtet, sie waren dann auch stets leichter Natur. Findlay und Macallum haben bei 48 von 2200 geimpften Personen in der Zeit von zwei bis sieben Monaten nach der Impfung Symptome von Hepatitis und Gelbsucht gefunden. Als Ursache wird entweder die Wirkung des Virus selbst, oder die Mitinjektion von fremdem Protein angenommen. Ernstere Folgen sind jedoch niemals beobachtet worden.

Die von Findlay und Stefanopoulo angewandte Methode, mit pantropem Gewebevirus allein zu impfen,

scheint nach den bisherigen Ergebnissen äußerst zweckmäßig zu sein.

Soper wendet in Kultur auf Hühnerembryogewebe gezüchtetes Virus an, von welchem Hirn und Rückenmark entfernt ist. Hierdurch ist die neurotrope Komponente zurückgedämmt. Dieses pantrope Virus (17 D) ist seit 1934 in Brasilien bei über 200 000 Personen zur Impfung benutzt worden. Nach der Impfung sind kaum Reaktionen aufgetreten. Der Impfstoff 17 D erfüllt alle an eine komplikationslose Impfung gestellten Ansprüche.

Eine Massenimpfung mit dem Impfstoff 17 D wird in den Dschungelgelbfiebergebieten seit 1938 durchgeführt und hat sehr gute Resultate gezeigt.

Wegen der Gefahr der immer vorhandenen Encephalitis oder lymphozytären Choriomeningitis — wovon ich schon oben sprach — muß ein auf Gewebekultur gezüchtetes Virus immer vor der Impfung filtriert werden, um andere Virusarten, z. B. das Traub-Armstrong-Virus, das für Mäuse pathogen ist, und größer als das Gelbfiebervirus ist, auszuschalten. Die Gefahren der Meningo-Encephalitis werden dadurch so gut wie völlig beseitigt.

Das Auftreten der nervösen Symptome im Anschluß an Impfungen mit neurotropem Virus veranlaßte Findlay und Mahaffy nachzuforschen, auf welchem Wege das Virus das Zentralnervensystem erreicht. Es ergab sich, daß eine Durchwanderung der Blut-Liquor-Schranke nur infolge Verletzung oder Erkrankung möglich ist. Anscheinend gelangt jedoch das Virus aus dem Blut auf die Nasenschleimhaut, und von hier ist ein Passieren des Virus längs der Nervi olfactorii nach dem Gehirn möglich. Für diese Auffassung spricht die allmähliche Ausbreitung im Gehirn nach intraperitonealer Injektion junger Mäuse und der Nachweis von Virus in der Nasenschleimhaut bei Igeln.

Theiler, der die Encephalomyelitis der Maus beschrieben hat, nennt diese Form der Erkrankung eine neue Viruskrankheit.

Über die Dauer des verliehenen Schutzes läßt sich wegen der Kürze der Beobachtungszeit noch nichts Endgültiges sagen. Bei 45 in der Rockefeller-Stiftung in New York mit Mäusevirus und menschlichem Immunserum geimpften Personen konnte der Immunkörpergehalt des Serums bis zu einem Zeitraum von 4 Wochen verfolgt werden.

Es zeigte sich, daß bereits eine Woche nach der Impfung die Immunkörperbildung beginnt und nach 6 Wochen ihren Höhepunkt erreicht. Nach 2½ Monaten beginnt ein ganz langsamer Abstieg. Nach 3—4 Jahren hatten die meisten Seren noch eine gewisse Schutzwirkung. In 2 Fällen war diese aber bereits nach 2 Jahren verloren gegangen. Daraus geht hervor, daß Personen, die einer Infektionsgefahr ausgesetzt sind, alle 2—3 Jahre wiedergeimpft werden müssen, falls ihr Blut keine deutlichen Schutzstoffe mehr enthält. Wiederimpfung hat Erfolg und ist ungefährlich, nur scheint — nach Sawyer — der Erfolg weniger anzuhalten als nach der ersten Impfung.

Sellards und Laigret geben an, daß durch die Impfung mit Virus allein ohne Serum ein höherer Schutztiter und eine längere Schutzdauer (bisher 5 Jahre) erzielt worden ist als mit Serumimpfung. Nach der ersteren Methode war nach knapp 2 Jahren der Schutztiter noch 25 600, während bei der zweiten Methode der höchste Schutztiter nach 1 Jahr und 2 Monaten nur noch 640 betrug. Es wird jedoch von einem Fall berichtet, bei welchem der Patient 2 Jahre nach der Impfung mit der Laigret-Methode an typischem Gelbfieber erkrankte und am 6. Tage starb. Die Resultate bei der Impfung mit pantropem Gewebevirus allein stehen noch aus.

Nach den heutigen Erfahrungen sind jedenfalls noch eine oder mehrere Nachimpfungen erforderlich. Je nach dem Nachweis der Höhe oder dem Verschwinden der Antikörper

durch den Schutzversuch muß — etwa alle 2—4 Jahre — mit Virus nachgeimpft werden. Man erhält sofort wieder einen hohen Anstieg des Schutztiters. Wie oft im Leben diese Impfwiederholungen erforderlich sind, muß erst die Erfahrung lehren.

Wie aus den neuesten Berichten hervorgeht, ist die praktische Anwendung der Gelbfieberschutzimpfung in allen von Gelbfieber befallenen Gebieten zur Tatsache geworden. Es besteht außerdem die Möglichkeit der Vornahme einer Impfung vor dem Betreten der mit Gelbfieber verseuchten Gebiete, und zwar in New York im Laboratorium der International Health Division der Rockefeller-Stiftung (Sawyer), in London im Laboratorium des Wellcome-Bureau of Scientific Research (Findlay), in Paris im Institut Pasteur (Pettit und Stefanopoulo), in Hamburg im Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten (Nauck).

Die Schutzimpfung hat für die Bekämpfung des Gelbfiebers ohne Zweifel die allergrößte Bedeutung. Ganz besonders trifft das auf die zahlenmäßig kleine, aber durchaus empfängliche Bevölkerung Westafrikas zu, da die Weißen nicht nur in erhöhtem Maße einer Infektion ausgesetzt sind, sondern diese letztere auch leicht durch den Auto- und Flugverkehr verschleppen können. Die möglichst vollständige Durchimpfung aller gefährdeten Personen erscheint unbedingt erforderlich. Sie ist schon zum größten Teil durchgeführt und in vielen Ländern zur Pflicht gemacht worden. Wie bereits erwähnt, hat die systematische Durchimpfung bereits seit mehreren Jahren in den Gelbfiebergebieten begonnen. Eine vollständige Durchimpfung der Eingeborenenbevölkerung wird vorläufig und voraussichtlich noch auf lange Zeit hinaus unmöglich sein. Aber es wird sich zum mindesten die Möglichkeit ergeben, den Teil der Bevölkerung zu impfen, durch den eine Verschleppung erwartet werden könnte.

Ob mit der Einführung der Schutzimpfung das Gelbfieber endgültig zu besiegen sein wird, muß die Zukunft lehren. Die Anforderungen, die dabei an eine wirksame und gefahrlose Impfung gestellt werden müssen, sind nach Nauck:

1. Aktive Immunisierung von langer Dauer.
2. Keine heftige Impfreaktion oder Gefahr ernster Begleitsymptome.
3. Anwendbarkeit bei größeren Bevölkerungsgruppen.

Nach den neuesten Forschungen scheinen die Voraussetzungen — wenigstens teilweise — erfüllt zu sein, und so wird die Schutzimpfung im Kampf gegen das Gelbfieber neben den anderen Bekämpfungsmaßnahmen eine der stärksten Waffen sein.

XIV. Zusammenfassung

1. Das Gelbfieber ist eine akute Infektionskrankheit, die im tropischen und teilweise auch subtropischen Gebiet Südamerikas und Afrikas endemisch herrscht.

2. Das Gelbfieber verläuft im allgemeinen mit einer kurzen infektiösen und einer etwas längeren toxischen Phase und hat sehr oft den Tod zur Folge. Seine klinischen Erscheinungen sind die schwerer degenerativer Veränderungen verschiedener Organe, unter denen die Leber- und Nierenschädigungen im Vordergrund stehen. In beiden findet man vor allem Parenchymdegenerationen teils fettiger, teils nekrotischer Natur. Typisch verlaufende Fälle zeigen eine aus Gelbsucht, Nierenfunktionsstörungen und Haemorrhagien bestehende Symptomentrias.

3. Durch Überstehen eines Gelbfieberanfalles wird eine dauernde Immunität erworben.

4. Ein spezifisches Heilmittel während der Erkrankung selbst gibt es noch nicht.

5. Alle Bekämpfungsmaßnahmen sind vorerst noch prophylaktischer Natur. Sie bestehen im wesentlichen aus sanitären Maßnahmen, vor allem in der Ausrottung der Aedes aegypti, der zur Zeit wohl als Überträger des Erregers von Mensch zu Mensch vor allem bekannten Mücke.

6. Vor allem aber ist die Schutzimpfung der gefährdeten Bevölkerungsgruppen das beste Vorbeugungsmittel. Derartige wirksame Schutzimpfungsmethoden sind bereits gefunden:

a) Die Methode der Impfung mit lebendem gezüchtetem Virus und menschlichem Immunserum.

b) Die Methode, lebendes Kulturvirus zusammen mit tierischem Serum oder Hyperimmunserum zu impfen.

c) Die Methode der Impfung von Gelbfiebergewebevirus allein, sei es neurotrop oder pantrop, wovon der letzteren Methode nach den neuesten Erfahrungen der Vorzug vor allen anderen Methoden zu geben ist.

7. Das Gelbfieber wird durch einen filtrierbaren, bisher noch nicht sichtbaren Erreger (Virus) hervorgerufen.

8. Das Virus ist auf verschiedene Laboratoriumstiere, vor allem auf Affen und Mäuse übertragbar.

9. Wie alle Virusarten bedarf der Gelbfiebererreger lebender Zellen für seine dauernde Lebenderhaltung und Vermehrung außerhalb des Tierkörpers. Mit Hilfe der Methoden der Gewebezüchtung läßt sich das Gelbfiebervirus dauernd und unter Erhaltung seiner pathogenen Eigenschaften in vitro züchten.

10. Der Theilersche Mäuseschutzversuch und die Viscerotomie (Gewinnung kleinster Leberstückchen mit Hilfe des Viscerotoms von Leichen an Gelbfieber gestorbener

Personen) haben die Ausbreitung des Gelbfiebers ziemlich genau aufgedeckt. Dabei ist in Südamerika in Gebieten ohne Aedes aegypti eine neue Form des Gelbfiebers, das „Dschungelgelbfieber", entdeckt worden. Ebenso wurden bei vielen Affen und auch Haustieren Antikörper festgestellt.

Trotz der großen Erfolge der Gelbfieberforschung in der letzten Zeit können aber die Arbeiten auf diesem Gebiet noch lange nicht als abgeschlossen betrachtet werden.

Schrifttum

Ann. Méd. et Pharm. Col.: L'état actuel de la vaccination contre la fièvre jaune. Tome XXXII 1934, S. 78—84.

Antunes, P. C. A., und Whiteman, Löring: „Studies on the capacity of Mosquitoes of the Genus. Haemagogus to transmit Yellow fever." Am. Jl. Trop. Med. — Nov. 1937. Vol. 17 Nr. 6, S. 825—831.

Aragâo, H.: Transmissâo da febre amarella sylvestre pelo Stegomyia (Aedes aegypti) e pelos mosquitos da Matta. Brasil-Med. Bl. 51, April 1937. S. 497—99.

Arch. Schiffs- und Tropenhyg.: 34. Bd./1930: S. 61—66, 404—406, 457—459, 621—622.

— 35. Bd./1931 „Dengue und Gelbfieber" von J. E. Dinger und E. P. Snyders, S. 497. S. 249—251, 309—311, 564, 733—735.

— 36. Bd./1932, S. 504—506.

— 37. Bd./1933, S. 288.

— 38. Bd./1934, —

— 39. Bd./1935, S. 78—79, 171—175, 441—442.

— 40. Bd./1936, S. 306—310, 486.

Seuchengeschehen in aller Welt: Gelbfieber. Maitagung 1935 des Ständigen Ausschusses des Internationalen Gesundheitsamtes zu Paris, S. 171—172.

Seuchengeschehen in der Welt: Gelbfieber, Gelbfieberimpfung, Oktobertagung 1935 des Ständ. Aussch. des Intern. Gesundh.-Amtes zu Paris. S. 269—270.

Seuchengeschehen in der Welt. Bericht der Gelbfieberkommission. Internat. Gesundh.-Amt zu Paris. Maitagung 1936.

1. Beschlüsse der panafrikanischen Sanitätskonferenz von Johannisburg 1935, betr. Gelbfieber. S. 358—359.

2. Ansteckungswahrscheinlichkeit bei Gelbfieber. S. 360.

3. Mäuseschutzprobe. S. 360.

4. Viscerotomie und pathologisch-histologische Untersuchungen der Leber. S. 360.

5. Die das Gelbfiebervirus beherbergenden Insekten. S. 360.

6. Gelbfieberimpfung. S. 361.

10. Tagung der Deutschen tropenmedizinischen Gesellschaft. Verhandlungen über: Stand der Forschung und Vorbeugung des Gelbfiebers. S. 531.

— 41. Bd./1937: Aussprache und Schlußbemerkung (Thema Gelbfieber; s. Findlay, Haagen, Hoffmann): Mühlens, Hamburg; W. Schüffner, Amsterdam; Stefanopoulo, Paris; G. M. Findlay, London; Cl. Schilling, Berlin. S. 204—206.

Literaturangaben: S. 319—320.

Seuchengeschehen in der Welt. Ständ. Ausschuß d. Intern. Gesundh.-Amtes zu Paris. Bericht über die Maitagung 1936. „Gelbfieber." S. 806.

Seuchengeschehen in der Welt. Intern. Gesundh.-Amt. Bericht über die Oktobertagung 1936. „Gelbfieber." S. 522.

Literatur: S. 611—612.

Dez. 1938, Bd. 42, Heft 12, S. 553: „Seuchengeschehen aus aller Welt. Intern. Gesundh.-Amt, Paris. Aus dem Bericht der Gelbfieberkommission. Maitagung 1938."

— Febr. 1939, Bd. 43, Heft 2, S. 83: „Seuchengeschehen aus aller Welt. Intern. Gesundh.-Amt, Paris. Bericht über die Maitagung 1938.

Bablet, J.: A propos d'une note de Mm. Saleun et Ceccaldi sur les affections ictérigênes suspectes du Moyen-Congo.

Bull. Soc. Path. exot. Paris. Tome 29/1936. S. 733—735.

— Deuxième note sur le diagnostic histologique de la fièvre jaune (examen des coupes de foie).

Bull. mens. Off. internat. Hyg. publ. Tome 28/1936, S. 1313—1320.

Bablet, J.: Sur le diagnostic différential entre la spirochétose ictéro-hémorragique et la fièvre jaune par l'examen histologique du foie.
Tome 28/1936, S. 2346—2353.

Sur la lésion dite: „Nècrose hyaline de Councilman."
Tome 29/1937, S. 1139—1144.

— „Sur le diagnostic différential de la fièvre jaune (examen histologique du foie)" Arch. Inst. Pasteur d'Indochine. Okt. 1937, Vol. 7, Nr. 26, S. 177—185.

Barros Barretro, J. de: El estado actuel del problema de la fiebre amarilla
Gac. Med. de Carácas. Bd. 43/1936, S. 286—290.

Barthas, E.: „Possibilités d'expansion et prophylaxie de la fièvre jaune."
C. R. Soc. Méd. et Hyg. Trop. d'Egypte. Alexandria. 1936—1937. 8th year. S. 56—70.

Beeuwkes, Henri, and A. F. Mahaffy: The past incidence and distribution of yellow fever in West Africa as indicated by protection test surveys.
Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. Vol. 28, 1934/1935, S. 39—66.

— and A. F. Mahaffy, A. W. Burke and J. H. Paul: Yellow fever protection test surveys in the French Cameroons, French Equatorial Africa, the Belgian Congo and Angola. Vol. 28, 1934/1935, S. 233—258.

Bennaroch, E.: Yellow fever in Venezuela in 1929. Amer. J. trop. Med. Vol. 17/1937, S. 595—604.

Berghe, Louis van den: L'immunité amarile de sérums prélévés chez des ictériques en Uélé (Congo Belge). Ann. Soc. belge Méd. trop. Tome 15/1935, S. 561—566.

Bieling, Richard: „Viruskrankheiten des Menschen, ihre Erreger und ihre Bekämpfung." Verl. Joh. Ambr. Barth, Leipzig 1938. Gelbfieber S. 36—41.

Bonne, C.: Absence of immunizing substance against yellow fever in blood of inhabitants of Java. Geneesk. Tijdschr. Nederl./Indie. Bd. 75/1935. S. 2183.

Boyé: Séro-vaccination anti-amarile et recherches concernant le test de protection en A. E. F. Bull. mens. Off. internat. Hyg. publ. Tome 28/1936, S. 1309—1312.

Brumpt, E.: Précis de parasitologie. 1936, Paris. La fièvre jaune: S. 1244, 1549—1562.

Bull. Inst. Pasteur: La fièvre jaune. S. 1005—1024. Tome 34/1936. Paris.

Bull. Off. internat. d'Hyg. publ.: Rapport de la commission de la fièvre jaune (Session d'Octobre 1936). Tome 28/1936, S. 2358—2360.

Expériences faites dans l'Inde Britannique sur la destruction des moustiques dans les aéroplanes, S. 2361—2364.

— Rapport de la commission de la fièvre jaune (Session de Mai 1936). S. 1361—1364.

Comité permanent de l'office international d'hygiène publique. Session extraordinaire de Mai 1937. S. 1084—1085. Tome 29/1937. Paris.

— 1937 June. Vol. 29, Nr. 6, S. 1150—1158: „Sur les possibilités de transport des moustiques par les aéronefs."

Referat 1: Symes, C. B.: Les insectes dans les aéronefs.

Referat 2: de Boer, H.: Mésures antimoustiques aux aérodromes. Desinfection des aéronefs en Ouganda.

Dto. S. 1159—1185: „Informations sur le degré d'infestation des pays d'Afrique par les moustiques vecteurs de la fièvre jaune."

1. Referat: Stanton, A. T.: Colonies et Protectorats Britanniques et Territoires sous Mandat Britannique.

2. Referat: Van Campenhout, Em.: Congo Belge.

3. Referat: Sorel: Colonies Francaises et Territoires sous Mandat Francais.

Dto. — Juni 1938, Vol. 30, Nr. 6, S. 1243—1245: „Rapport de la commission de la fièvre jaune."

Dto. — Sept. 1938. Vol. 30, Nr. 9, S. 1970—1978: „Renseignements relatifs aux index Aedes aegypti dans les divers pays d'Afrique pour 1937." (Nigêria, Gold Coast, Kenya, A.-E. Soudan.)

Bull. trimestr. Organ. Hyg. Genf: Rapport de la Commission et Résolutions adoptées par la conférence. Genf, März 1936. S. 8 bis 20.

— Décret Nr. 21 434, en date du 23. Mai 1932, approuvant le règlement du service de prophylaxie de la fièvre jaune au Brésil. S. 65—74.

Bull. Soc. Path. exot. Paris: Commission: Vocu relatif à la vaccination contre la fièvre jaune.
Tome 29/1936, S. 449—450.

Burke, A. W.: An epidemie of jungle yellow fever on the Planalto of Matto Grosso-Brazil. Amer. J. trop. Med. Vol. 17/1937, S. 313—334.

Bustamonte, M. E.: La nueva epidemiologéa de la fiebre amarilla: tres casos de enfermedad de Weil. Rev. méd. Veracruzana. Bd. 17/1937, S. 2249—2264.

Camarjo, Patino: „Notas sobre fiebre amarilla en Columbia." Rev. Facul. de Med. de Bogota. Nov. 1937, Vol. 6, Nr. 5, S. 74.

Cambassédès, H.: Fièvre jaune (épidémiologie). Rev. Méd. trop. Tome 28/1936, S. 53—54.

Fièvre jaune (vaccination)
Tome 28/1936, S. 54—55.

„A propos de l'état actuel des vaccinations contre la fièvre jaune."
Rev. Méd. trop. 29, S. 273 (1937).

„A propos de l'état actuel des vaccinations

contre la fièvre jaune." — Rev. méd. et Hyg. Trop. 1937, Nov.-Dez. Nr. 6, S. 273—279.

Campenhout, Em. van: Considérations relatives à la fièvre jaune au Congo Belge (épidémiologie, prophylaxie). Bull. mens. Off. internat. Hyg. publ. Tome 28/1936, S. 2336—2339.

— „Sur une épidémie suspecte d'être due à la fièvre jaune survenue à Jongo (Congo Belge)." Bull. Off. Internat. d'Hyg. publ. June 38, Nr. 6, S. 1237—1241.
„Enquête de protection amarile au Ruanda-Urundi." Dto. S. 1242.

Chondhury, K. L. und Ganguli, A. C. (Calcutta): „The problem of the control of Stegomyia mosquitoes in Calcutta with special reference to yellow fever and dengue."
J. Indiana State med. Assoc. 6, S. 421 (1937).

Clerc, Marcel: „L'épidémie de fièvre jaune du „Sea Rambler" (1936)."
Rev. Méd. trop. 29, S. 281, (1937).

Couturat, J.: Problèmes actuels posés par l'épidémiologie de la fièvre jaune.
Presse méd. (Annexes) Bd. 1: 1936, S. 142.

Crouch, H. A.: „Sur la situation de la fièvre jaune à Malakal, province du Haut-Nil, au Soudan." Bull. Off. Internat. d'Hyg. publ. June 1938, Vol. 30, Nr. 6, S. 1223—1227.

Cumming, H. S.: „Mésures de quarantaine contre la fièvre jaune." Bull. Off. Internat. d'Hyg. publ. März 1938, Vol. 30, Nr. 3, S. 536—537.

Dinger, J. E.: „Nieuwere inzichten antrent de epidemiologie en bestrijding der gele koorts en hume beteekenis voor Nederlandsch-Indie." Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indie 1938, Mai 31. Vol. 78, Nr. 22; S. 1292—1310.

Durand, R. et Bonneau, E.: Enquête faite dans un Bataillon de Tirailleurs Sénégalais en vue de déceler par les épreuves sérologiques, les atteintes antérieures de fièvre jaune.
Bull. Soc. Path. exot. Paris. Tome 29/1936, S. 100—101.

Elmendorf, John E., and Smith, H. H.: Multiplication of yellow fever virus in the developing chick embryo.
Soc. exper. Biol. and Med. Vol. 36/1937, S. 171—174.

Findlay, G. M.: And L. P. Clarke:
The susceptibility of the hedgehog to yellow fever.
1. The viscerotropic virus. S. 193—200.
2. The neurotropic virus. S. 335—345.
Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. Vol. 28/1934/1935.

— And L. P. Clarke:
Reconversion of the neurotropic into the viscerotropic strain of yellow fever virus in Rhesus monkeys.
Vol. 28, 1934/1935, S. 579—600.

— Immunisation contre la fièvre jaune au moyen de virus neurotrope vivant et d'immunsérum hétérologue.
Bull. Acad. Méd. Paris, Tome 113/1935.

— Vaccination contre la fièvre jaune au moyen d'un virus neurotrope atténuée. Ann. Méd. et Pharm. col. Tome 33/1935, S. 189—196.

— La vaccination contre la fièvre jaune (1932—1936).
Bull. mens. Off. intern. Hyg. publ. Tome 28/1936, S. 1321—1324.

— and T. F. Hewer and L. P. Clarke:
The susceptibility of Sudanese hedgehogs to yellow fever.
Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. Vol. 29, S. 413—418.

— and A. F. Mahaffy:
The susceptibility of Nigerian hedgehogs to yellow fever.
Vol. 29, S. 417—418.

— and G. J. Stefanopoulo, T. H. Davey and A. F. Mahaffy:
Yellow fever immun bodies in the blood of African animals.
Vol. 29, S. 419—424.

Findlay, G. M.: and T. H. Davey:
Yellow fever in the Gambia.
Vol. 29, S. 667—668.

— and A. F. Mahaffy:
Paths of infection of the central nervous system in yellow fever.
Vol. 30, S. 355—362

— and F. O. Maccallum:
Attenuation of the yellow fever virus by grewth in tumors in vivo.
Vol. 30, S. 507—514.

— and F. O. Maccallum:
Yellow fever immune bodies in the blood of African primates.
Vol. 31, S. 103—106.

— and F. O. Maccallum:
Note on acute hepatitis and yellow fever immunization.
Vol. 31/1937, S. 297—308.

— et F. O. Maccallum:
Vaccination contre la fièvre jaune au moyen du virus pantrope atténué employé seul.
Bull. mens. Off. intern. Hyg. publ. Tome 29/1937, S. 1145—1149.

— The spread of yellow fever.
Festschrift Bernhard Nocht, Hamburg, vom 4. Nov. 1938, S. 143—146.

— Die Immunisierung gegen das Gelbfieber. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 41/1937, S. 185—188.

— „The control of yellow fever." Conventus de Tropicis atque Malariae Morbis Amstelodami-Roterodami Anno 1938 (Sectionum argumenta). Seite 21.

Flu, P. C.: Voordrachten over Aetiologie, Epidemiologie en specieele Prophylaxis van de Infectie — en parasitaire ziekten van den Mensch.

Haarlem 1936. „Gele Koorts." S. 560—566.

Flu, P. C.: „Enkele beschouwingen over gele koorts in Suriname." — Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indie. Juni 1937, Vol. 77, Nr. 23, S. 1411—1422.

Gourvil, E.: L'endémicité amaryle chez les indigènes du Soudan.
Bull. Soc. Path. exot. Paris. Tome 28/1935, S. 31/32.

Haagen, E.: Das Gelbfieber.
Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 41/1937, S. 188—193.

— „Das Gelbfieber." Neuere Forschungsergebnisse.
Dtsch. med. Wschr. 60. Jahrgg. Nr. 26. 1934. S. 983—988.

— „Gelbfieber."
Handbuch der Viruskrankheiten. Herausgegeben von E. Gildemeister, E. Haagen, O. Weldmann, Erster Band. Verlag Fischer, Jena. 1939. Gelbfieber S. 454—487.

Hagemann, Paul K. H.: „Virus Fluoreszenzmikroskopie." Eine neue Sichtbarmachung filtrierbarer Viruskörperchen.
Münch. med. Wschr. 1937, Nr. 20, S. 761.

Hanson, Henry: „La fiebre amarilla en Perené." — Bol. oficina Sanitaria Panamericana 1937. Nov., Vol. 16, Nr. 11, S. 1041—1047.

Hauer und Referenten: „Tropenmedizinische Probleme in der Gegenwart." —
Med. Klinik, Berlin 1937, 33. Jahrgg.
(Berliner Tropenmedizinische Gesellschaft, Sitzung vom 2. Juni 1937.)

Hoffmann, W. H.: „Das gelbe Fieber." Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Kraus-Uhlenhuth. Jena 1930. S. 419—499.

— Los problemos panamericanos de la fiebre amarilla.
Rev. Med. y Cir. Habana. Bd. 38/1933, S. 313 bis 328.

— Los virus filtrables, la vida infracelular y la generaciôn equivoca.
Bd. 40/1935, S. 1161—1179.

Hoffmann, W. H.: Tropenarzt und Gelbfieber.
Ib. miss. ärztl. Inst. Würzburg. Bd. 11/1934 S. 19.

— La endemicidade da febre amarela, no continente Africano.
Africa méd. 1935, Nr. 9, S. 69—84.

— Die Bedeutung der anatomischen Gelbfieberdiagnose.
Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 41/1937, S. 195—204.

— Der deutsche Anteil am Kampf gegen das Gelbfieber.
D. Dtsch. Militärarzt. 1937, S. 256—258.

— Some experience of yellow fever endemicity in Africa and America.
J. trop. Med. Juli 1937.

Ilvento, A.: Il mistero della febbre gialla.
Difesa soc. Bd. 15/1936, S. 383—389.

James, S. P.: Renseignements sur la fièvre jaune recus au cours des six mois finissant le 31. Mars 1936.
Bull. mens. Off. internat. Hyg. publ. Tome 28/1936, S. 1267—1277.

— Renseignements sur la fièvre jeune recus au cours des six mois finissant le 30. Septembre 1936.
Tome 28/1936, S. 2329—2332.

— Renseignements sur la fièvre jaune recus au cours des six mois finissant le 31. Mars 1937.
Tome 29/1937, S. 1129—1131.

— Renseignements sur la fièvre jaune recus au cours des neuf mois finissant le 30. Septembre 1937. —
Bull. Off. Internat. d'Hyg. publ. 1938, Jan., Vol. 30, Nr. 1, S. 45—52.

— Renseignements sur la fièvre jaune recus au cours des six mois écoulés jusqu'au 31 Mars 1938.
Bull. Off. Internat. d'Hyg. publ. June 1938, Vol. 30, Nr. 6, S. 1197—1204.

Jardin, J.: Culture du virus de la fièvre jaune sur la membrane chorioallantoidienne de l'embryon de poulet.
Ann. Soc. belge Méd. trop. Tome 18/1937, S. 27.

Johnson, H. A.: Notes on the continous rearing of Aedes aegypti in the laboratory.
Publ. Health Rep. 27. August 1937. S. 1177—1179.

Jorge, R.: „La fièvre jaune selvatique au Brésil." — Bull. Off. Internat. d'Hyg. publ. Jan. 38, Nr. 1, Vol. 30, S. 54—68.

J. trop. Med.: Jahrbuch 1935, S. 77—263.
Jahrbuch 1936, S. 132.

Joyeux, Ch., et Sicé, A.: „Précis de Médicine coloniale." Paris 1937. La fièvre jaune: S. 701—742.

Kirk, R.: Nouvelles recherches sur la fièvre jaune au Soudan anglo-égyptien.
Bull. mens. Off. internat. Hyg. publ. Tome 28/1936, S. 2340—2345.

Laigret, Jean: Résultats d'une mission effectuée en A. O. F. pour l'organisation de la vaccination contra la fièvre jaune.
Bull. Soc. Path. exot. Paris. Tome 27/1934, S. 813—816.

— Immunisation contre la fièvre jaune. Vaccination et séro-vaccination. Presse méd. Bd. 1/1935, S. 125.

— La vaccination contra la fièvre jaune au IIe Congrès international de microbiologie. Bd. 2/1936, S. 1492.

— De l'interprétation des troubles consécutifs aux vaccinations par les virus vivants, en particulier à la vaccination de la fièvre jaune.
Bull. Soc. Path. exot. Paris. Tome 29/1936, S. 230—234.

— Au sujet des reactions nerveuses de la vaccination contre la fièvre jaune. Tome 29/1936, S. 823—828.

Laigret, Jean: et G. Saleun et J. Ceccaldi:
Enquête sérologique sur dix-neuf sujets immunisés contre la fièvre jaune, les uns à l'aide de la séro-vaccination. Tome 30/1937, S. 8—10.

— et R. Durand et E. Bonneau:
Enquête sérologique dans un régiment de Tirailleurs Sénégalais pour le dépistage des atteintes anciennes de fièvre jaune. Tome 30/1937, S. 341—343.

Lebredo, Mario, G.: La fiebre amarilla: su diagnostico. Publicacion Nr. 49, Junio 1931.
Officina Sanitaria Panamericana.

Lefèvre: „Note sur l'utilisation du vaccin antiamaril de l'Institut Pasteur de Tunis dans la région nord du Cameroun."
Arch. Inst. Pasteur de Tunis, März 1938, Vol. 27, Nr. 1, S. 108—110.

Lloyd, Wray: and A. F. Mahaffy:
The use of Guinea pigs in tests of immunity against yellow fever with small quantities of serum.
Amer. J. trop. Med. Vol. 15/1935, S. 51—58.

— and A. F. Mahaffy:
Yellow fever encephalitis in African and Asiatic monkeys. Vol. 16/1936, S. 73—75.

— and Max Theiler and N. Ricci:
Modification of the virulence of yellow fever virus by cultivation in tissues in vitro.
Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. Vol. 29/1935—1936, S. 481—529.

Lloyd, Bolivar J.: „The role of Viscerotomie in the Diagnosis and Control of Yellow Fever." — Jl. Trop. Med. and Hyg. Juni 1938, Vol. 41, Nr. 12, S. 197—200.

Maccallum, F. O.: and G. M. Findlay:
Yellow fever immun bodies and animal sera. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. Vol. 30/1936/1937, S. 199—206.

Manson-Bahr, Ph. H.: Manson's Tropical Diseases. London, Melbourne, Sidney etc. 1935. Yellow fever: S. 316—337.

Manteufel, P.: Neuere Untersuchungen über das vermeintliche Gelbfieberbakterium B. hepatodystrophicans von Kuczynski. Zbl. Bakter. (Originale) Bd. 138. Jena 1937, S. 306—309.

Marconi, E.: A proposito della terapia della febbre gialla. Giorn. ital. di mal exot. ex trop. Bd. 9/1936, S. 124—127.

Martin, René: et G. Rouessé et A. Bonnefoi: Cent cas de vaccination antiamarile (vaccin Laigret) practiquée à l'hôpital Pasteur. Bull. Soc. Path. exot. Paris. Tome 29/1936, S. 234—238.

— et G. Rouessé et A. Bonnefoi: Cent cas de vaccination antiamarile (vaccin Laigret) practiquée à l'hôpital Pasteur. S. 295—313.

Martini: „Das Gelbfieber." — Die deutsche Schwester. Jahrgg. 6, Heft 3, März 1938. S. 64—65.

Mathis, C.: et C. Durieux et M. Mathis: Est-il prudent de se faire vacciner contre la fièvre jaune en A. O. F. Bull. Soc. Path. exot. Paris, Tome 29/1936, S. 1042—1046.

— „Epidémiologie de la fièvre jaune." — Conventus de Tropicisatque Malariae Morbis Amstelodami-Roterodami Anno 1938 (Sectionum argumenta), S. 22.

Mathis, M.: Vaccination antiamarile du singe, à l'aide de virus vivant provenant du cobaye mort de la maladie expérimentale. Bull. Soc. Path. exot. Paris, Tome 27/1934, S. 505—510.

— Sensibilité de la souris grise Dakaroise au virus amarile. (32 passages en série.) Tome 29/1936, S. 703—707.

Mathis, M.: Etude d'une souche de virus amarile isolée directement du sang de l'homme par inoculation intracérébrale à la souris blanche. Tome 30/1937, S. 525—532.

Mayer, Martin: Exotische Krankheiten. 1929. S. 169—175.

Mejia, Hernândez: Le test de protection et l'épidémiologie de la fièvre jaune au Mexique.
Bull. mens. Off. internat. Hyg. publ. Tome 28/1936, S. 1298—1308.

Mollaret, Pierre: Le Traitement de la fièvre jaune. Paris 1936.

Nauck, E. G.: und C. Hegler:
Tropenkrankheiten: Gelbfieber, S. 1192—1203. Handb. d. Inn. Med., herausg. v. G. von Bergmann, Berlin, und Rudolf Stachelin, Basel. 3. Aufl., Berlin 1934. 1. Bd.: Infektionskrankheiten.

— „Das Gelbfieber." Die ansteckenden Krankheiten. Herausgeg. von Dr. M. Gundel, Verlag G. Thieme, Leipzig 1935, S. 461—468.

— Gelbfieber-Schutzimpfung.
Kath. Miss. ärztl. Fürsorge. Jb. 1936, S. 8—16.

— Vacunaciôn profiláctica contra la fiebre amarilla.
Rev. méd. german.-ibero-amer. Bd. 9/1936, S. 120—126.

Nicolle, Ch.: et J. Laigret:
La vaccination contre la fièvre jaune par le virus vivant, desséché et enrobé.
Ann. Méd. et Pharm. col. Tome 33/1935, S. 1084—1086.

— et J. Laigret:
Vaccination contre la fièvre jaune à l'aide d'une seule inoculation du virus amarile vivant, desséché et enrobé.
Arch. Inst. Pasteur Tunis. Tome 25/1936, S. 28—39.

Olpp, Gottlieb: Charakterköpfe der Tropenmedizin. 1936, Seite 66—76.

Oficina Sanitaria Panamer.: Profilaxia de la fiebre amarilla. Public. Nr. 39, Abril 1935.

Ohlerich, E.: „Gelbfieberepidemie in Chile im Jahre 1912." — Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene Hamburg, Dez. 1938, Bd. 42, Heft 12, S. 553.

Paula Souza, de: Em torno de problema da febre amarilla São Paulo med. Bd. 8/1935, S. 127—158.

Peer, Josef: Gelbfieberprophylaxe durch Mückenbekämpfung an Bord D. S. „Orion". — Arch. f. Schiffs- u. Trop. Hyg. Hmbg. Juni 1937, Heft 6, Bd. 41, S. 463—464.

Penna, H. A.: The production of encephalitis in macacus rhesus with viscerotropic yellow fever virus. Amer. J. trop. Med. Vol. 16/1936, S. 331—339.

Pettit, A.: et G. J. Stefanopoulo:
Sérum antiamaril.
Festschrift Bernhard Nocht vom 4. 11. 37, Hamburg, S. 460—463.

Peyre, E. L.: et P. Fricaud:
Fièvre jaune et vaccination antiamarile. Presse méd. Bd. 1/1937, S. 291—294.

Pridie, E. D.: Faits récents concernants la fièvre jaune dans le Soudan anglo-égyptien, en particulier la lutte contre les moustiques.
Bull. mens. Off. internat. Hyg. publ. Tome 28/1936, S. 1292—1297.

Publ. Health. Rep.: Airplane company institutes measures against yellow fever.
Nr. 21/21. März 1937, S. 671—672.

Preventing the spread of yellow fever through air traffic.
Nr. 31/30. 7. 1937, S. 1027—1030.

Reichsgesundheitsblatt: Deutsches Reich. Gesetz über das internationale Sanitätsabkommen. Vom 18. März 1930. (Reichsges.-Bl. II, S. 589.)
3. Beiheft zum Reichsgesdh.-Bl., Jahrg. 1930 (Beilage zu Nr. 15).
Betr. Gelbfieber: S. 200—202.

Deutsches Reich. Bekanntmachung des Reichsministers des Auswärtigen über das Internationale Sanitätsabkommen für die Luftfahrt vom 13. Nov. 1935 (Reichsges.-Bl. II, S. 815). 2. Beiheft zum Reichsgesdh.-Bl., Jahrg. 1936 (Beilage zu Nr. 2 vom 8. 1. 1936), S. 13—27.

Rickard, E. R.: The organization of the viscerotome survice of the Brazilian Cooperative Yellow Fever Survice.
Amer. J. trop. Med. Vol. 17/1937, S. 163—193.

— „Le service de viscerotomie dans la lutte contre la fièvre jaune au Brésil." — Rev. d'Hyg. et de Méd. Préventive. März 1938, Vol. 60, Nr. 3, S. 175—184.

Risquez, F. A.: Observaciones sobre la fiebre amarilla. Gac. Med. de Caracas. Bd. 43/1936, S. 50—53.

— Profilaxia de la fiebre amarilla.
Bd. 43/1936, S. 81—85.

Rocha Lima, H. da: und Miguel Couto:
„Gelbfieber."
Handb. d. Tropenkrank., herausgegeb. v. Dr. Carl Mense. 3. Aufl., 5. Bd., I. Teil, 1929, S. 729—808.

— Rückblickende Betrachtungen über die Entwicklung der Histodiagnose des Gelbfiebers. Festschrift Bernhard Nocht, Hamburg, vom 4. Nov. 1937, S. 497—512.

Rockefeller Foundation: International Health Division — Annual Report 1934 — New York. (Yellow fever), S. 4—32.

— Annual Report 1936.
Presidents Review: The Jungle strikes back. S. 10—16.
Internat. Health Division. S. 74—87.

Roubaud, E.: et G. J. Stefanopoulo et G. M. Findlay:
Essais de transmission par les stegomyies du virus amarile de culture en tissue embryonnaire.
Bull. Soc. Path. exot. Paris. Tome 30/1937. S. 581—583.

Roubaud, E.: et J. Colas-Belcour et G. J. Stefanopoulo: Transmission de la fièvre jaune par un moustique paléarctique répandu dans la région parisienne, l'„aedes geniculatus oliv". Bull. Acad. Méd. Paris. 12. 7. 1937.

Ruge: Übersicht über das mittel- und südamerikanische Schrifttum (u. a. Gelbfieber) Deutsche Medizinische Wochenschrift 1939, Nr. 14 und 23, S. 577 ff u. 942 ff.
Übersicht über das spanische, portugiesische, mittel- und südamerikanische Schrifttum (u. a. Gelbfieber) wie vor 1939, Nr. 37 und 40, S. 1463 ff u. 1534 ff.

Ruge, Mühlens, zur Verth: „Das Gelbfieber." Krankheiten und Hygiene der warmen Länder. 1930. S. 220—228 und 1938.

Salazar, Martin: Los ultimos progresos sobre la fiebre amarilla. Madrid. Rev. san. mil. Bd. 23/1933, S. 377—379.

— Ultimos progresos sobre la fiebre amarilla. Bd. 26/1936, S. 1—3.

Saleun, G.: et J. Ceccaldi:
Apport du virus amaril „souris" en A. E. F. Bull. Soc. Path. exot. Paris. Tome 28/1935, S. 693—695.

— et J. Ceccaldi:
Affections ictérigènes suspectes et épreuves de séro-protection de Max Theiler. Tome 29/1936, S. 661—667.

— et J. Ceccaldi:
Epreuve de séro-protection en A. E. F. contribution à l'étude de la spécifité du test. Tome 30/1937, S. 49—51.

Sanarelli, J.: Etiologie et pathologie de la fièvre jaune. — Ann. Inst. Pasteur 433 (1897).

Sawyer, W. A.: and Loring Whiteman:
The yellow fever immunity survey of North East and South Africa.
Trans. Roy. Soc. trop. Med. Lond. Vol. 29/1935—1936, S. 397—412.

Sawyer, W. A.: and J. H. Bauer:
Résultats de l'enquête sur l'immunité amarile dans la région de la mer des Antilles.
Bull. mens. Off. internat. Hyg. publ. Tome 28, 1936, S. 2333—2335.

— History of the activities of the Rockefeller Foundation in the investigation and control of yellow fever.
Amer. J. trop. Med. Vol. 17/1937, S. 35—50.

— and J. H. Bauer and Loring Whiteman:
The distribution of yellow fever immunity in North America, Central-America, the West Indies, Asia, and Australia with special reference to the specifity of the protection-test.
Amer. J. trop. Med. Vol. 17/1937, S. 137—161.

— Experience in vaccinating against yellow fever with immun human serum and virus fixed for mice.
Amer. J. Hyg. Vol. 25/1937, S. 221—231.

— Virus diseases and the Public Health.
Amer. J. publ. Health. Vol. 27/1937, S. 1129 to 1134.

Schilling, Claus: Deutschlands koloniale Vergangenheit und Zukunft. Die kommenden Aufgaben der deutschen tropen-medizinischen Forschung. Betr. Gelbfieber: S. 590.
Dtsch. Ärztebl. v. 12. 6. 1937.

Schüffner, W., B. Walsh-Sordrager und J. Hoekstra: „Laatste resultaten van het onderzoek naar voorkomen van Gele Koorts in Suriname." — Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indie. März 1938, Vol. 78, Nr. 11, S. 571—592.

— „Sur la persistance de la fièvre jaune en Guyane Hollandaise, démontrée par le test de protection de la souris." —
Bull. Off. Internat. d'Hyg. publ., Juni 1938, Vol. 30, Nr. 6, S. 1228—1236.

Seiffert, G.: Zur Epidemiologie des Gelbfiebers.
Münch. med. Wschr. 84. Jahrgg./1937, S. 298—301.

Sellards, A. W.: The interpretation of the incubation period of the virus of yellow fever in the mosquito (Aedes aegypti).
Ann. trop. Med. Vol. 29/1935, S. 49—53.

— and Byron L. Bennet:
„Vaccination in yellow fever with Non-Infective virus." —
Ann. Trop. Med. and Parasit. Oktober 1937, Vol. 31, Nr. 3, S. 373—378.

Selwyn-Clarke: La fièvre jaune en Afrique occidentale.
Bull. trimestr. Organ. Hyg. Genf. März 1936. S. 75—85.

Shannon, R. C., Loring Whiteman and Mario Franca: „Yellow fever virus in Jungle Mosquitos."
Science, Juli 1938, Vol. 88, Nr. 2274, S. 110—111.

Smith, E. C.: Nigerian insectivoria (hedgehogs and shrews) — their reaction to neurotropic yellow fever virus.
Trans. Roy. Soc. trop. Med. Lond. Vol. 29/1935—1936, S. 413—416.

Smith, H. H.: and Max Theiler:
The adaption of immodified strains of yellow fever virus to cultivation in vitro.
J. of exper. Med. Vol. 65/1937, S. 801—808.

— „Propagation of virus in mouse testicle."
Am. J. Trop. Med. 28, Januar 1938, S. 77—84.

Snijders, E. P.: „Some remarks on vaccination in yellow fever."
Conventus de Tropicis atque Malariae Morbis Amstelodami-Roterodami 1938 (Sectionum argumenta). S. 23.

Société des Nations — League of Nations: Rapport épidémiologique de la Section d'hygiène du Secrétariat. — Epidémiological Report of the Health Section of the Secretariat.
La fièvre jaune — Yellow fever. S. 103—173. Nr. 7—9. Genf 1935.

— Société des Nations — Organisation d'hygiène. Rapport épidémiologique annuel. Statistiques corrigées des maladies à déclaration obligatoire pour l'année 1935. Publiées par la Section d'hygiène.

League of Nations — Health Organization. Annual epidemiological report. Corrected statistics of notifiable diseases for the year 1935. Published by the Health Section. Genf 1937.

Soper, Fred L.: and E. R. Rickard and P. J. Crawford: The routine post-mortem removal of liver tissue from rapidly fatal fever cases for the discovery of silent yellow fever foci. Amer. J. Hyg. Vol. 19/1934, S. 549—566.

— El problema de la fiebre amarilla en América. Public. Nr. 98, Marzo 1935. Oficina Sanitaria Panamer.

— Récentes acquisition dans le domaine de la fièvre jaune. Bull. trimestr. Organ. Hyg. Genf. März 1936, S. 21—65.

— The geographical distribution of immunity to yellow fever in man in South America. Amer. J. of trop. Med. Vol. 17/1937, S. 457—511.

— Present day methods for the study and control of yellow fever. Vol. 17/1937, S. 655—676.

— The never epidemiology of yellow fever. Amer. J. publ. Health. Vol. 27/1937, S. 1—14.

— and H. H. Smith: „Vacinacao contra la febre amarela no Brasil, de 1930 a 1937." Arquinos de Hig. Nov. 1937, Vol. 7, Nr. 2, S. 379—390.

— and H. H. Smith: „Yellow fever vaccination with cultivated virus and immune and hyperimmune serum." — Am. J. Trop. Med. Vol. 18, März 1938, S. 111 to 134.

— Henry Beeuwkes, Nelson C. Davis and Austin Kerr (Rockefeller Foundation): „Transitory immunity to yellow fever in the offspring of immune human and monkey mothers." — Am. J. Hyg. Vol. 27, 1938, S. 351.

Soper, Fred L.: „Situation de la fièvre jaune au Brésil.“ Bull. Off. Internat. d'Hyg. publ. Juni 1938, Vol. 30, Nr. 6, S. 1205—1208.

— „Vaccination with virus 17 D in the control of jungle yellow fever in Brazil.“ — Conventus de Tropicis atque Malariae Morbis Amstelodami-Roterodami 1938 (Sectionum argumenta). S. 24.

Sorel, F. P. J.: Les cas de fièvre jaune dans les colonies françaises en 1935 Communication. Bull. Mens. Off. internat. Hyg. publ. Tome 28/1936, S. 1268—1291.

— La vaccination anti-amarile en A. O. F. Mise en application du procédé de vaccination Sellards-Laigrets. Tome 28/1936, S. 1325—1356.

— Les cas de fièvre jaune dans les colonies françaises en 1936. Tome 29/1937, S. 1134—1138.

— „Les cas de fièvre jaune dans les colonies françaises en 1937.“ — Bull. Off. Internat. d'Hyg. publ. Juni 1938, Vol. 30, Nr. 6, S. 1209—1217.

Spranger, H.: Die Bedeutung des Internationalen Sanitätsabkommens für die Luftfahrt. Reichsgesdh.-Bl. 11. Jgg. Berlin 1936, Nr. 2.

Sprawson, C. A.: L'Inde et la problème de la fièvre jaune. Bull. trimestr. Organ. Hyg. Genf. März 1936, S. 95—96.

Stanton, Thomas A.: Les insectes dans les aéroplanes au Kenya. Bull. mens. Off. internat. Hyg. publ. Tome 28/1936, S. 1356—1360.

— Sur les possibilités de transport des moustiques par les aéronefs. Tome 29/1937, S. 1150 à 1158.

— Information sur le degré d'intestation des pays d'Afrique par les moustiques vecteurs de la fièvre jaune. Tome 29/1937, S. 1159—1185.

Stefanopoulo, G. J.: et P. Mollaret et E. Desnot: Inoculation du virus de la fièvre jaune au porc. Bull. Soc. Path. exot. Paris. Tome 27/1934, S. 816—820.

Stefanopoulo, G. J.: Sur la vaccination contre la fièvre jaune. Tome 29/1936. S. 359—360.

— Démonstration relative à l'étude expérimentale du virus de la fièvre jaune. Modifié par culture „in vitro". Tome 30/1937, S. 523—524.

— et P. Laurent et R. Wassermann:
Présence d'anticorps antiamarils dans le lait de femme immunisée contre la fièvre jaune. Bull. Soc. Biol. Paris. Tome 122/1936, S. 915 à 917.

— Résultats fournis par l'application du test de séroprotection contre la fièvre jaune sur les indigènes de l'Afrique Equatoriale française. Ann. Méd. et Pharm. col. Vol. 35/1937, S. 74—87.

— et J. Nagano:
„Compartement de certaines espèces animals vis à vis des diverses souches de virus de fièvre jaune." —
Bull. Soc. Path. exot. Paris, Vol. 30, 1937, S. 892.

— „Les progrès résents dans l'étude de la fièvre jaune et leur importance practique." — Conventus de Tropicis atque Malarias Morbis Amstelodami - Roterodami Anno 1938 (Sectionum argumenta). S. 25.

Symes, C. N.: Le transport des insectes par les aéroplanes. Bull. trimestr. Organ. Hyg. Genf. März 1936, S. 86—94.

Theiler, Max: and Thomas P. Hughes:
Studies of circulating virus and protective antibodies insusceptible and relatively insusceptible monkeys after inoculation with yellow fever virus. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. Vol. 28/1934/1935, S. 481—500.

— and Loring Whiteman:
Quantitative studies of the virus and immun serum used in vaccination against yellow fever. Amer. J. trop. Med. Vol. 15/1935, S. 347—356.

— and Hugh H. Smith:
The effect of prolonged cultivation in vitro

upon the pathogenicity of yellow fever virus. J. of exper. Med. Vol. 65/1937, S. 767—786.

— and Hugh H. Smith:
The use of yellow fever virus modified by in vitro cultivation for human immunization. Vol. 65/1937, S. 787—800.

— Spontaneous encephalomyelitis of mice, a new virus disease.
J. of exper. Med. Vol. 65/1937, S. 705—719.

— et Hugh H. Smith:
L'employ du sérum hyperimmun de singe dans la vaccination humain contre la fièvre jaune. Bull. mens. Off. internat. Hyg. publ. Tome 28/1936, S. 2354—2357.

Thiroux, A.: Les acquisitions récentes au sujet de l'histoire de la fièvre jaune, de son étiologie, de son épidémiologie, et de sa prophylaxie.
Presse méd. Bd. 2/1936, S. 1477—1478.

— Le virus amarile, son origine, sa culture „in vitro", en tissues embryonaires et l'emploi de ses cultures pour la vaccination de l'homme. Bd. 2/1937, S. 1349—1350.

Torres, Magarinos: de Castro Teixeira:
O virus da febre amarella e a membrana chorioallantoide do embryâo de gallinha. Brasil. Med. Bd. 49/1935, S. 999—1001.

Trop. Dis. Bull. (London): Yellow fever.

Vol. 31; Jan.—Dez. 1934.
S.: 77—85, 493—504, 814, 829—846.

Vol. 32; Jan.—Dez. 1935.
S.: 280—295, 874—882.

Vol. 33; Jan.—Dez. 1936.
S.: 333—346, 615—624.

Vol. 34; Jan.—Dez. 1937.
S.: 337—349, 680—695.

Vol. 35; Jan.—Dez. 1938.
S.: 110—126 und 486—498.

Trop. Dis. Bull. (London): Vol. 36; Januar 1939, Nr. 1. S.: 17—33.

Vol. 36; Februar 1939, Nr. 2. S.: 93—98.

Vassiliadis, P. Ch.: „Epidémiologie de la fièvre jaune telle qu'elle se présente actuellement." C. R. Soc. Méd. et Hyg. Trop. d'Egypte, Alexandria 1936—1937, 8th year, S. 43—45.

Welcott, A. M., Edgar Cruz, A. Paoliello und José Serafun: „An Epidemie of Urban yellow fever which orginated from a case contracted in the Jungle." Am. Jl. Trop. Med. 1937 Sept., Vol. 17, Nr. 5, S. 677—688.

Watson, Andrew: and Sellards: Immunization of yellow fever virus and other virus diseases. New England J. Med. März 1937, S. 455—458.

Werner, H.: „Gelbfieber." — Dtsche. Med. Wschr. Bd. 64, April 1938, S. 572—574.

Whiteman, Loring and P. C. A. Antunes: „The transmission of two strains of Jungle yellow fever virus by Aedes aegypti." — Am. J. Trop. Med., Vol. 18, 1938, S. 135.

— „Studies on the Capacity of various Brazilian Mosquitos, representing the genera Psorophora, Aedes, Mansonia and Culese, to transmit yellow fever." — Am. J. Trop. Med., Vol., 17, Nr. 6, S. 803—823.

Whiteman, Loring: „The multiplication of the virus of yellow fever in Aedes aegypti." — Jl. Experim. Med., Aug. 1937, Vol. 66, Nr. 2, S. 133—143.

Woke, P. A.: Effects of various blood fractions on egg production of Aedes aegypti Linn. Amer. J. Hyg. Vol. 25/1937, S. 372—380.

Zumpt, F.: Die Gefahr der Gelbfieberverbreitung durch den Luftverkehr. Festschrift Bernhard Nocht vom 4. 11. 37. Hamburg. Herausg. vom Inst. f. Schiffs- u. Tropenkrankh. S. 699—704.

Lebenslauf

Ich, Marineassistenzarzt Hans-Heinrich Possin, wurde als Sohn des Oberstadtsekretärs Johann Possin und seiner Ehefrau Else, geb. Paproth, am 6. Juni 1914 in Berlin-Wilmersdorf geboren.

Ich besuchte von 1920—1933 die Vorschule und das Humanistische Friedrich-Wilhelm-Gymnasium zu Neuruppin, wo mein Vater seit Kriegsende II. Bürgermeister war. Nach bestandenem Abitur 1933 ging ich als Sanitätsoffizieranwärter zur Kriegsmarine.

Ich studierte in Greifswald, Marburg, Freiburg und in Berlin. Am 3. August 1934 bestand ich in Marburg mein Vorphysikum, am 2. Juli 1935 in Berlin mein Physikum und am 9. November 1938 in Berlin das medizinische Staatsexamen.

Am Marinelazarett Stralsund leistete ich mein praktisches Jahr ab und erhielt am 9. August 1939 meine Bestallung als Arzt.